

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2004年1月22日 (22.01.2004)

PCT

(10)国際公開番号
WO 2004/007450 A1

(51)国際特許分類7: C07D 209/08, 209/10, A61K 31/404, A61P 3/06, 9/00, 9/10, 43/00

株式会社内 Kyoto (JP). 吉見 彰久 (YOSHIMI,Akihisa) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府 京都市 中京区西ノ京月輪町 38番地 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP). 白波瀬 弘明 (SHIRAHASE,Hiroaki) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府 京都市 中京区西ノ京月輪町 38番地 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP2003/009012

(74)代理人: 高島 一 (TAKASHIMA,Hajime); 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2番 14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

(22)国際出願日: 2003年7月16日 (16.07.2003)

(25)国際出願の言語: 日本語

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
特願2002-208878 2002年7月17日 (17.07.2002) JP

(84)指定国(広域): ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

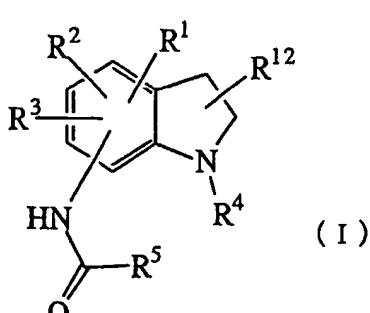
(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 京都薬品工業株式会社 (KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府 京都市 中京区西ノ京月輪町 38番地 Kyoto (JP).

添付公開書類:
— 國際調査報告書(72)発明者; および
(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 神谷 尚治 (KAMIYA,Shouji) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府 京都市 中京区西ノ京月輪町 38番地 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP). 井貝 美穂 (IKEI,Miho) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府 京都市 中京区西ノ京月輪町 38番地 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP). 高橋 健司 (TAKAHASHI,Kenji) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府 京都市 中京区西ノ京月輪町 38番地 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP). 樽見 忠亜 (TARUMI,Tadatsugu) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府 京都市 中京区西ノ京月輪町 38番地 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP). 笠井 正恭 (KASAI,Masayasu) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府 京都市 中京区西ノ京月輪町 38番地 京都薬品工業

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

(54) Title: NOVEL INDOLINE COMPOUND AND MEDICINAL USE THEREOF

(54)発明の名称: 新規インドリン化合物およびその医薬用途



(57)Abstract: An indoline compound represented by the general formula (I): (I) (wherein the symbols have the same meanings as in the description) or a pharmaceutically acceptable salt of the compound; and a medicinal composition containing the indoline compound or pharmaceutically acceptable salt. The compound is excellent in ACAT inhibitory activity and lipid peroxidation inhibitory activity and is useful as an ACAT inhibitor or lipid peroxidation inhibitor.

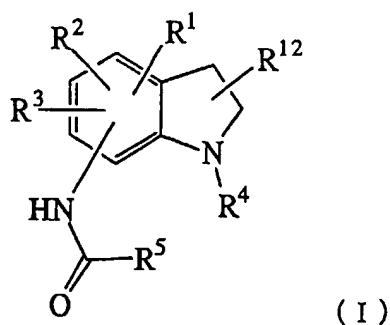
WO 2004/007450 A1

(統葉有)



(57) 要約:

本発明は、一般式 (I)



(I)

[式中、各記号は明細書中と同意義を示す。] で表されるインドリン化合物またはその医薬上許容される塩、および当該インドリン化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物を提供する。本発明化合物は優れたA C A T 阻害作用および脂質過酸化阻害作用を示し、A C A T 阻害剤または脂質過酸化阻害剤として有用である。

明細書

新規インドリン化合物およびその医薬用途

技術分野

本発明は、新規インドリン化合物およびその医薬用途に関する。より詳細に
5 は、アシルーコエンザイムA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（以
下、「ACAT」という）の阻害作用および脂質過酸化の阻害作用を持つ新規
インドリン化合物またはその医薬上許容される塩に関する。

背景技術

動脈硬化症は種々の循環器疾患の要因として極めて重要なことは周知のこと
10 であり、動脈硬化の進展の抑制あるいは動脈硬化の退縮を目指して、活発な研
究がなされている。

近年、血液中のコレステロールがコレステロールエステルとして動脈壁中に
蓄積することが動脈硬化症の進展に重要な要因となっていることが明らかにさ
れてきた。従って、血液中のコレステロール量を低下させることは、動脈壁中
15 のコレステロールエステルの蓄積を低減し、動脈硬化症の進展抑制および退縮
に有効である。血液中のコレステロール量を低下させる薬剤としてコレステロ
ール合成阻害剤や胆汁酸吸収阻害剤などが用いられ、有効性が認められている
ものの、臨床効果が明確で副作用の少ない理想的な薬剤はまだ実現されていな
い。

20 食物中のコレステロールは、小腸粘膜中でエステル化された後、カイロミク
ロンとして吸収され血液中に移行する。この小腸粘膜中のコレステロールエス
テルの生成に、ACATが重要な役割を演じていることが知られている。また、
肝臓で合成されたコレステロールは、ACATによりエステル化された後、超
25 低比重リポタンパク（VLDL）として血液中に分泌される。従って、小腸粘
膜および肝臓中のACATを阻害してコレステロールのエステル化を抑制する
ことにより、血液中のコレステロール量を低下させることができると考えられ
る。

さらに効果的に動脈硬化を予防ないし治療する薬剤として、動脈壁中へのコレステロール沈着をより直接的に阻害する薬剤が期待され、活発に研究されているが、未だ理想的な薬剤は実現されていない。動脈壁では、マクロファージや平滑筋細胞のACATによりコレステロールがエステル化され、コレステロールエステルとして蓄積されるため、動脈壁中のACATを阻害することによりコレステロールエステルの蓄積を有効に抑制することが期待される。

以上のことから、ACAT阻害剤は、小腸でのコレステロールの吸収、肝臓からのコレステロールの分泌および動脈壁へのコレステロールの蓄積を抑制することにより、高脂血症および動脈硬化症等に対する有効な薬剤になると考えられる。

従来、かかるACAT阻害剤として、例えば、アミドおよび尿素誘導体 (J. Med. Chem., 29 : 1131 (1986)、特開平2-117651号公報、特開平2-7259号公報、特開平4-234839号公報、特開平4-327564号公報、特開平5-32666号公報等参照) が報告されている。しかしながら、これら化合物の創製および薬理学的研究は未だ十分とは言い難い。まず、これらの化合物においてそのACAT阻害作用による血液中コレステロール低下作用および動脈壁中コレステロール蓄積抑制作用が、臨床における動脈硬化症の進展抑制および退縮に十分有効であるかどうか未だ明確でない。また、従来のACAT阻害剤の多くは極めて脂溶性が高いため経口吸収性が低い場合が多く、経口吸収性が良好な場合は副腎、肝臓等の臓器障害を引き起こすことが懸念される。さらに、高脂溶性、低吸収性のACAT阻害剤は臨床において下痢を引き起こす怖れがある。

一方、動脈壁中でコレステロールエステルとして蓄積されるコレステロールの細胞内取り込みには低比重リポタンパク (LDL) の過酸化変性も重要な役割を演じている。さらに、生体における脂質の過酸化は、動脈硬化症や脳および心臓血管系における虚血性疾患の発症と深い関わりがあることが知られている。

従って、A C A T 阻害作用と脂質過酸化阻害作用を併せ持つ化合物は、動脈壁中へのコレステロールエステルの蓄積をより効果的にかつ確実に減少させるとともに、生体内の脂質の過酸化をも阻害することにより、これらに起因する種々の血管病変を予防および治療することができ、医薬品としての有用性が高い。

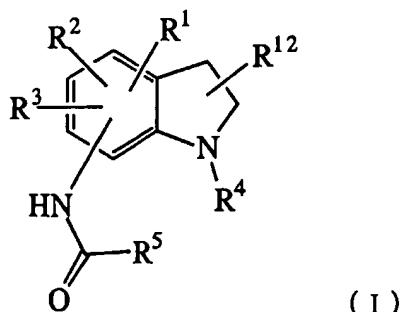
本発明は、A C A T 阻害作用および脂質過酸化阻害作用を有する化合物、およびその医薬用途（特に、A C A T 阻害剤、脂質過酸化阻害剤）の提供を目的とする。

発明の開示

10 本発明者らは、上記目的を達成すべく銳意研究を重ねた結果、本発明の新規インドリン化合物が、強いA C A T 阻害作用を有するだけでなく、脂質過酸化阻害作用も併せ持ち、優れた経口吸収性を有し、強い抗高脂血症作用および抗動脈硬化作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、

15 1) 一般式 (I)



{式中、R¹およびR³は同一または異なって、それぞれ水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、R²は-N O₂、-N H S O₂R⁶ [R⁶はアルキル基、アリール基または-N H R⁷ (R⁷は水素原子、-C O R¹³ (R¹³は水素原子または低級アルキル基を示す) または低級アルコキシカルボニル基を示す]、-N H C O N H₂ または-N H S O₂R⁶ [R⁶はアルキル基、アリール基または-N H R⁷ (R⁷は水素原子、-C O R¹³ (R¹³は水素原子

または低級アルキル基を示す) または低級アルコキシカルボニル基を示す) を示す] で置換された低級アルキル基を示し、R⁴ は水素原子、ヒドロキシ基で置換されていてもよいアルキル基、-C O R¹³ (R¹³ は水素原子または低級アルキル基を示す) 、低級アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、シクロアルキル基またはシクロアルキルアルキル基を示し、R⁵ はアルキル基、シクロアルキル基またはアリール基を示し、R¹² は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基を示す) で表される新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

10 2) 一般式 (I) 中、R¹ およびR³ が同一または異なって、それぞれ水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、R² が-NO₂、-NHSO₂R⁶ [R⁶ はアルキル基、アリール基または-NHR⁷ (R⁷ は水素原子、-C O R¹³ (R¹³ は水素原子または低級アルキル基を示す) を示す] 、-NHCONH₂ または-NHSO₂R⁶ [R⁶ はアルキル基、アリール基または-NHR⁷ (R⁷ は水素原子、-C O R¹³ (R¹³ は水素原子または低級アルキル基を示す) を示す] で置換された低級アルキル基であり、R⁴ が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基またはシクロアルキルアルキル基であり、そしてR⁵ はアルキル基、シクロアルキル基またはアリール基であり、そしてR¹² が水素原子である、上記 1) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

20 3) 一般式 (I) 中、R² が-NHSO₂R⁶ [R⁶ はアルキル基または-NHR⁷ (R⁷ は水素原子を示す) を示す] であり、R⁴ がヒドロキシ基で置換されていてもよいアルキル基、-C O R¹³ (R¹³ は水素原子または低級アルキル基を示す) 、低級アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基であり、R⁵ がアルキル基であり、R¹² が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級

アルキル基である、上記 1) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

- 4) 一般式 (I) 中、 R^2 が $-NH-SO_2R^6$ [R^6 はアルキル基または $-NH-R^7$ (R^7 は水素原子を示す) を示す] または $-NHCONH_2$ である、上記 2) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 5) 一般式 (I) 中、 R^2 または $-NHCOR^5$ がインドリンの 5 位に結合し、他方がインドリンの 7 位に結合する、上記 2) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 6) 一般式 (I) 中、 R^2 がインドリンの 5 位に結合し、 $-NHCOR^5$ がインドリンの 7 位に結合する、上記 3) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 7) 一般式 (I) 中、 R^2 がインドリンの 5 位に結合し、 $-NHCOR^5$ がインドリンの 7 位に結合する、上記 4) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 8) 一般式 (I) 中、 R^4 が低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基であり、 R^{12} が水素原子または低級アルキル基である、上記 6) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 9) 一般式 (I) 中、 R^1 および R^3 が低級アルキル基である、上記 8) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 10) 一般式 (I) 中、 R^{12} がインドリンの 2 位に結合する、上記 6) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 11) 一般式 (I) 中、 R^4 がアルキル基であり、 R^{12} が低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基である、上記 10) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 12) 一般式 (I) 中、 R^1 および R^3 が低級アルキル基である、上記 11) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 13) 一般式 (I) 中、 R^1 および R^3 が低級アルキル基であり、 R^5 がアル

キル基である、上記 7) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

14) 一般式 (I) 中、R² が -NHSO₂R⁶ (R⁶ はアルキル基を示す) である、上記 13) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

5 15) 一般式 (I) 中、R² が -NHSO₂R⁶ [R⁶ は -NHR⁷ (R⁷ は水素原子を示す) を示す] である、上記 13) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

16) 一般式 (I) 中、R² が -NHCONH₂ である、上記 13) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

10 17) 一般式 (I) の化合物が次の (1) ~ (5) のいずれかである、上記 2) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-プロピルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

15 (2) N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1- (2-メチルプロピル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(3) N- (1-ブチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(4) N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1- (3-メチルブチル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

20 (5) N- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド。

18) 一般式 (I) の化合物が次の (1) または (2) である、上記 2) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

25 (2) N- (1-ヘキシル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド。

19) 一般式 (I) の化合物が次の (1) または (2) である、上記 2) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N- (1-エチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

5 (2) N- (5-メタンスルホニルアミノ-1, 4, 6-トリメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド。

20) 一般式 (I) の化合物が次の (1) ~ (6) のいずれかである、上記 2) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N- (4, 6-ジメチル-1-オクチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

10 (2) N- (4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(3) N- (4, 6-ジメチル-1-ペンチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

15 (4) N- [4, 6-ジメチル-1-(2-メチルプロピル)-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(5) N- (1-ブチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

20 (6) N- [4, 6-ジメチル-1-(3-メチルブチル)-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド。

21) 一般式 (I) の化合物が次の (1) ~ (7) のいずれかである、上記 2) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N- (7-メタンスルホニルアミノ-1, 4, 6-トリメチルインドリン-5-イル) -2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

25 (2) N- (7-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル) -2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

(3) N- [7-(2-プロパンスルホニルアミノ)-4, 6-ジメチルイン

ドリン-5-イル] -2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

(4) N-[7-(2-プロパンスルホニルアミノ)-4, 6-ジメチルイン
ドリン-5-イル] -2, 2-ジメチルオクタンアミド、

5 (5) N-[4, 6-ジメチル-7-(p-トルエン)スルホニルアミノイン
ドリン-5-イル] -2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

(6) N-(4, 6-ジメチル-7-スルファモイルアミノインドリン-5-
イル) -2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

(7) N-(4, 6-ジメチル-7-ウレイドインドリン-5-イル) -2,
2-ジメチルウンデカンアミド。

10 22) 一般式(I)の化合物が次の(1)~(5)のいずれかである、上記
2) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N-(4, 6-ジメチル-5-ニトロ-1-オクチルインドリン-7-
イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

15 (2) N-(5-メタンスルホニルアミノメチル-4, 6-ジメチル-1-オ
クチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(3) N-(4, 6-ジメチル-1-オクチル-5-ウレイドインドリン-7-
イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(4) N-[5-(N-アセチルスルファモイルアミノ)-4, 6-ジメチル
-1-オクチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

20 (5) N-[5-(N-メトキシカルボニルスルファモイルアミノ)-4, 6
-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパ
ンアミド。

23) 一般式(I)中、R²が-NHSO₂R⁶ (R⁶はアルキル基を示す) で
ある、上記9) または12) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許
25 容される塩。

24) 一般式(I)中、R²が-NHSO₂R⁶ [R⁶は-NHR⁷ (R⁷は水素
原子を示す) を示す] である、上記9) または12) 記載の新規インドリン化

合物またはその医薬上許容される塩。

25) 一般式 (I) の化合物が次の (1) ~ (6) のいずれかである、上記

2) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N- (1-イソプロピル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメ

5 チルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(2) N- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) -5-メタンスルホニルアミ

ノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンア

ミド、

(3) N- (1-シクロブチルメチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6

10 -ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(4) N- (1-シクロペンチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジ

メチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(5) N- (1-シクロペンチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルア

ミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

15 (6) N- (1-シクロプロピルメチル-5-メタンスルホニルアミノ-4,

6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド。

26) 一般式 (I) の化合物がN- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6

-ジメチル-1- (3-メチル-2-ブテニル) インドリン-7-イル] -2,

2-ジメチルプロパンアミドである、上記 3) 記載の新規インドリン化合物ま

20 たはその医薬上許容される塩。

27) 一般式 (I) の化合物が次の (1) ~ (6) のいずれかである、上記

3) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N- [1- (2-エトキシエチル) -4, 6-ジメチル-5-スルファ

モイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

25 (2) N- [1- (2-エトキシエチル) -2, 4, 6-トリメチル-5-ス

ルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミ

ド、

(3) N- [1- (2-メトキシエチル) -4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(4) N- [1- (2-メトキシエチル) -2, 4, 6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(5) N- [1- (2-エチルチオエチル) -4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩、

(6) N- [4, 6-ジメチル-1- (2-メチルチオエチル) -5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩。

10 28) 一般式 (I) の化合物が次の (1) ~ (4) のいずれかである、上記 3) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N- (2-メトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

15 (2) N- (2-エトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(3) N- (2-メチルチオメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

20 (4) N- (2-エチルチオメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド。

29) 一般式 (I) の化合物が次の (1) または (2) である、上記 3) 記

25 載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N- [1- (2-エトキシエチル) -5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(2) $N - [1 - (2 - \text{メトキシエチル}) - 5 - \text{メタンスルホニルアミノ} - 4, 6 - \text{ジメチルインドリン} - 7 - \text{イル}] - 2, 2 - \text{ジメチルプロパンアミド}$ 。

30) 上記 1) ~ 29) のいずれかに記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物。

5 31) 上記 1) ~ 29) のいずれかに記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなるアシリーコエンザイム A : コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤。

32) 上記 1) ~ 29) のいずれかに記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる脂質過酸化阻害剤等に関する。

10

発明の実施の形態

本明細書中に用いられている各記号について、以下に説明する。

R^1 、 R^3 および R^{13} における低級アルキル基としては、好ましくは炭素数 1 ~ 6 であり、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

R^1 および R^3 における低級アルコキシ基としては、好ましくは炭素数 1 ~ 6 であり、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

R^2 における $-NHSO_2R^6$ で置換された低級アルキル基の低級アルキル基としては、好ましくは炭素数 1 ~ 6 であり、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、1-メチルエチル、1, 1-ジメチルエチル、2, 2-ジメチルプロピル等が挙げられる。 $-NHSO_2R^6$ は低級アルキル基の置換可能な位置に 1 個置換する。

R^4 におけるヒドロキシ基で置換されていてもよいアルキル基のアルキル基

としては、好ましくは炭素数1～20であり、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、

5 トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘptaデシル、ノナデシル、イコシル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 1-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、3, 3-ジメチルブチル、4, 4-ジメチルペンチル等が挙げられる。ヒドロキシ基は低級アルキル基の置換可能な位置に1または2個置換する。

10 R^4 における低級アルケニル基としては、好ましくは炭素数3～6であり、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、例えば、2-プロペニル、2-ブテン、3-ブテン、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、3-メチル-2-ブテン等が挙げられる。

15 R^4 および R^{12} における低級アルコキシ低級アルキル基としては、その低級アルコキシ部は好ましくは炭素数1～6であり、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、低級アルキル部は先に記載した低級アルキル基が挙げられ、例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、メトキシペンチル、メトキシヘキシル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、プロポキシメチル、プロポキシエチル、イソプロポキシメチル、イソプロポキシエチル、ブトキシメチル、ブトキシエチル等が挙げられる。

20 R^4 および R^{12} における低級アルキルチオ低級アルキル基としては、その低級アルキルチオ部のアルキル部は好ましくは炭素数1～6であり、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、低級アルキル部は先に記載した低級アルキル基が挙げられ、例えば、メチルチオメチル、メチルチオエチル、メチルチオプロピル、メチルチオブチル、エチルチオエチル、エチルチオプロピル、プロピルチオメチル、プロピルチオエチル、イソプロピルチオメチル、イソプロピルチ

オエチル、ブチルチオメチル、ブチルチオエチル、*tert*-ブチルチオメチル、*tert*-ブチルチオエチル、ペンチルチオメチル、ペンチルチオエチル、ヘキシルチオメチル等が挙げられる。

*R*⁴および*R*⁵におけるシクロアルキル基としては、好ましくは炭素数3～8
5 であり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

*R*⁴におけるシクロアルキルアルキル基としては、そのシクロアルキル部は好ましくは炭素数3～8であり、アルキル部は好ましくは炭素数1～3であり、
10 例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル等が挙げられる。

*R*⁵および*R*⁶におけるアルキル基としては、好ましくは炭素数1～20であり、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペニチル、イソペンチル、ネオペンチルヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘptaデシル、ノナデシル、イコシル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 1-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、3, 3-ジメチルブチル、4, 4-ジメチルペンチル等が挙げられる。
20

*R*⁶および*R*⁶におけるアリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられる。

*R*⁷における低級アルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等が挙げられる。
25

一般式(I)の新規インドリン化合物の好適な具体例としては、例えば、N

– (5–メタンスルホニルアミノ–4, 6–ジメチル–1–プロピルインドリン–7–イル) – 2, 2–ジメチルプロパンアミド、N– [5–メタンスルホニルアミノ–4, 6–ジメチル–1– (2–メチルプロピル) インドリン–7–イル] – 2, 2–ジメチルプロパンアミド、N– (1–ブチル–5–メタンスルホニルアミノ–4, 6–ジメチルインドリン–7–イル) – 2, 2–ジメチルプロパンアミド、N– [5–メタンスルホニルアミノ–4, 6–ジメチル–1– (3–メチルブチル) インドリン–7–イル] – 2, 2–ジメチルプロパンアミド、N– (5–メタンスルホニルアミノ–4, 6–ジメチル–1–ペンチルインドリン–7–イル) – 2, 2–ジメチルプロパンアミド、N– (5–メタンスルホニルアミノ–4, 6–ジメチル–1–オクチルインドリン–7–イル) – 2, 2–ジメチルプロパンアミド、N– (1–ヘキシル–5–メタンスルホニルアミノ–4, 6–ジメチルインドリン–7–イル) – 2, 2–ジメチルプロパンアミド、N– (1–エチル–5–メタンスルホニルアミノ–4, 6–ジメチルインドリン–7–イル) – 2, 2–ジメチルプロパンアミド、N– (5–メタンスルホニルアミノ–1, 4, 6–トリメチルインドリン–7–イル) – 2, 2–ジメチルプロパンアミド、N– (4, 6–ジメチル–1–オクチル–5–スルファモイルアミノインドリン–7–イル) – 2, 2–ジメチルプロパンアミド、N– (4, 6–ジメチル–1–ブロピル–5–スルファモイルアミノインドリン–7–イル) – 2, 2–ジメチルプロパンアミド、N– (4, 6–ジメチル–1–ペンチル–5–スルファモイルアミノインドリン–7–イル) – 2, 2–ジメチルプロパンアミド、N– [4, 6–ジメチル–1– (2–メチルプロピル) – 5–スルファモイルアミノインドリン–7–イル] – 2, 2–ジメチルプロパンアミド、N– (1–ブチル–4, 6–ジメチル–5–スルファモイルアミノインドリン–7–イル) – 2, 2–ジメチルプロパンアミド、N– [4, 6–ジメチル–1– (3–メチルブチル) – 5–スルファモイルアミノインドリン–7–イル] – 2, 2–ジメチルプロパンアミド、N– (7–メタンスルホニルアミノ–1, 4, 6–トリメチルインドリン

－5－イル)－2, 2－ジメチルウンデカンアミド、N－(7－メタンスルホニルアミノ－4, 6－ジメチルインドリン－5－イル)－2, 2－ジメチルウシデカンアミド、N－[7－(2－プロパンスルホニルアミノ)－4, 6－ジメチルインドリン－5－イル]－2, 2－ジメチルウンデカンアミド、N－5 [7－(2－プロパンスルホニルアミノ)－4, 6－ジメチルインドリン－5－イル]－2, 2－ジメチルオクタンアミド、N－[4, 6－ジメチル－7－(p－トルエン)スルホニルアミノインドリン－5－イル]－2, 2－ジメチルウンデカンアミド、N－(4, 6－ジメチル－7－スルファモイルアミノインドリン－5－イル)－2, 2－ジメチルウンデカンアミド、N－(4, 6－10 ジメチル－7－ウレイドインドリン－5－イル)－2, 2－ジメチルウンデカンアミド、N－(4, 6－ジメチル－5－ニトロ－1－オクチルインドリン－7－イル)－2, 2－ジメチルプロパンアミド、N－(5－メタンスルホニルアミノメチル－4, 6－ジメチル－1－オクチルインドリン－7－イル)－2, 2－ジメチルプロパンアミド、N－15 [5－(N－アセチルスルファモイルアミノ)－4, 6－ジメチル－1－オクチルインドリン－7－イル]－2, 2－ジメチルプロパンアミド、N－[5－(N－メトキシカルボニルスルファモイルアミノ)－4, 6－ジメチル－1－オクチルインドリン－7－イル]－2, 2－ジメチルプロパンアミド、N－20 (1－イソプロピル－5－メタンスルホニルアミノ－4, 6－ジメチルインドリン－7－イル)－2, 2－ジメチルプロパンアミド、N－[1－(2, 2－ジメチルプロピル)－5－メタンスルホニルアミノ－4, 6－ジメチルインドリン－7－イル]－2, 2－ジメチルプロパンアミド、N－(1－シクロブチルメチル－5－メタンスルホニルアミノ－4, 6－ジメチルインドリン－7－25 イル)－2, 2－ジメチルプロパンアミド、N－(1－シクロペンチル－5－メタンスルホニルアミノ－4, 6－ジメチルインドリン－7－イル)－2, 2－ジメチルプロパンアミド、N－[5－メタンスルホニルアミノ－4, 6－ジ

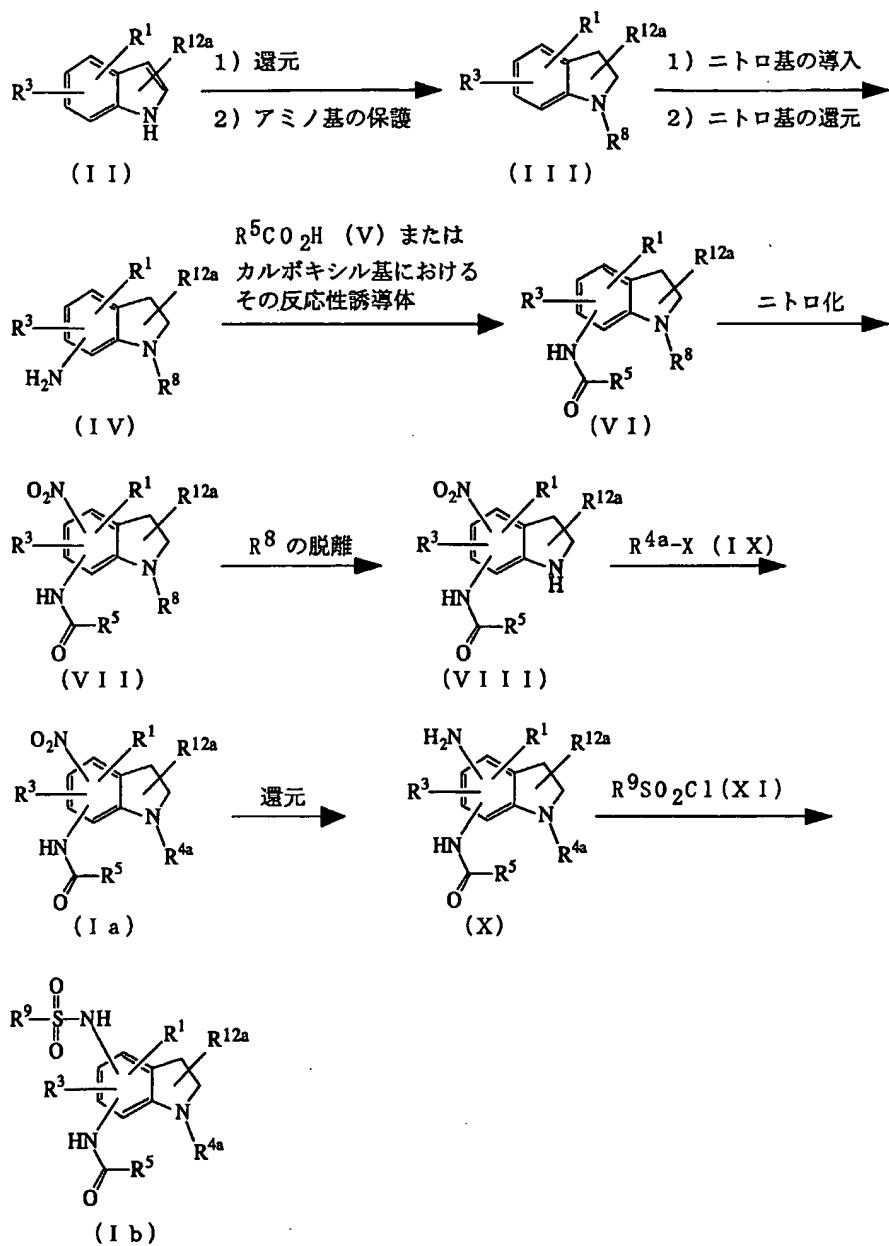
メチル-1-[(3-メチル-2-ブテニル)インドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[(1-シクロペンチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[(1-シクロプロピルメチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[(1-(2-エトキシエチル)-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[(1-(2-エトキシエチル)-2, 4, 6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[(1-(2-メトキシエチル)-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[(1-(2-メトキシエチル)-2, 4, 6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[(1-(2-エチルチオエチル)-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩、N-[(4, 6-ジメチル-1-(2-メチルチオエチル)-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩、N-[(2-メトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[(2-エトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[(2-メチルチオメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[(2-エチルチオメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[(1-(2-エトキシエチル)-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[(1-(2-メトキシエチル)-

ル) - 5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド等、またはその医薬上許容される塩が挙げられる。

化合物 (I) は、医薬上許容される塩を形成していてもよい。化合物 (I) 5 が塩基性の基を有する場合は酸付加塩を形成することができるが、かかる酸付加塩を形成するための酸としては、塩基性部分と塩を形成し得、かつ医薬上許容される酸であれば特に制限はない。かかる酸としては塩酸、硫酸、リン酸、硝酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、メタ ンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。

10 本発明の新規インドリン化合物 (I) およびその医薬上許容される塩は、以下 の製法のいずれかの方法により製造することができる。

(製法 1)



[式中、R¹、R³ および R⁵ は、それぞれ前記と同意義であり、R^{4a} は、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基または低級アルコキシ低級アルキル基を示し、R⁸ はアミノ保護基を示し、R⁹ はアルキル基またはアリール基を示し、R^{12a} は、水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ低級アルキル基を示し、そして X はハロゲン原子（塩素原子、臭素原子または

5

ヨウ素原子)、アルカンスルホニルオキシ(例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニスオキシ、プロパンスルホニルオキシまたはトリフルオロメタノスルホニルオキシ等)またはアリールスルホニルオキシ(例えば、フェニルスルホニルオキシまたはトリルスルホニルオキシ等)等の脱離基を示す。]

5 製法1は、 R^2 が $-NO_2$ または $-NHSO_2R^9$ (R^9 はアルキル基またはアリール基を示す)である新規インドリン化合物(Ia)および(Ib)を製造する方法である。

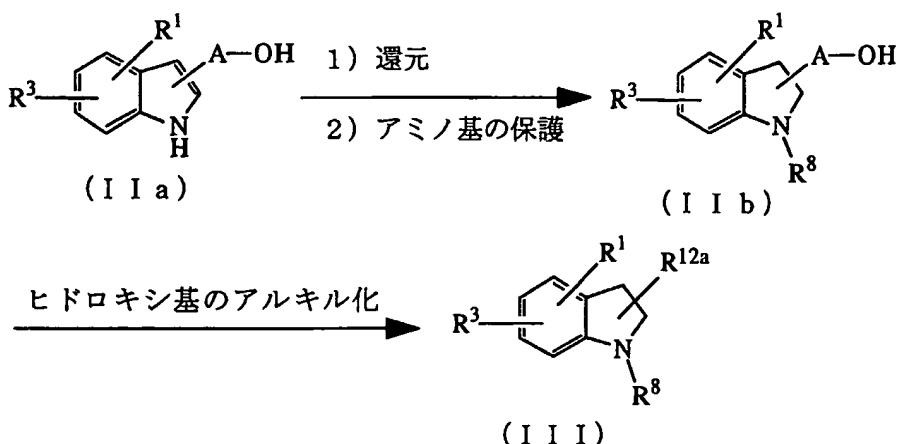
10 R^8 のアミノ保護基としては、例えば、ホルミル、アセチル、モノクロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-二トロベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル、メトキシメチルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-メチルスルホニルエチルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル(以下、Bocという)、ベンジル、トリメチルシリル、トリチル等が挙げられる。

15 R^{12a} が水素原子である化合物(III)は、 R^{12a} が水素原子である化合物(II) [J. Eric Nordlander, et al., J. Org. Chem., 46, 778-782 (1981), Robin D. Clark, et al., Heterocycle, 22, 195-221 (1984), Vernon H. Brown, et al., J. Heterocycle. Chem., 6(4), 539-543 (1969)を参照]を還元してインドリン骨格に導き、次にアミノ基を保護して製造することができる。

20 R^{12a} が低級アルキル基である化合物(III)は、 R^{12a} が低級アルキル基である化合物(II) [Beil 20, 311を参照]から上記と同様の工程を経て製造することができる。

25 R^{12a} が低級アルコキシ低級アルキル基である化合物(III)は、製法1-aに示す方法により製造することができる。

(製法1-a)



[式中、R¹、R³およびR⁸は、それぞれ前記と同意義であり、R^{12a}は低級アルコキシ低級アルキル基を、Aは低級アルキレン基を示す。]

R^{12a}が低級アルコキシ低級アルキル基である化合物(III)は、化合物(IIa) [Christopher A. Demerson, et al., J. Med. Chem., 19, 391-395 (1976), Gilbverto Spadoni, et al., J. Med. Chem., 41, 3624-3634 (1998) を参照]を還元してインドリン化合物に導き、アミノ基を保護して化合物(IIb)を得た後、次に自体既知の方法にてヒドロキシ基をアルキル化して製造することができる。

10 製法1の化合物(IV)は、化合物(III)のベンゼン環上に自体既知の方法にてニトロ基を導入し、パラジウム-炭素などの触媒を用いてニトロ基の還元を行うことにより製造することができる。

化合物(VI)は、化合物(IV)に化合物(V)またはカルボキシル基における反応性誘導体を反応させて製造することができる。

15 当該反応は、通常不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、具体的にはアセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、水等、またはこれらの混合物等が挙げられる。また、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム等

の塩基を使用することができる。

反応温度は通常-10~160°C、好ましくは0~60°Cであり、反応時間は通常30分~10時間である。

化合物(V)は遊離カルボン酸のまま、またはその反応性誘導体として本反応に用いられ、いずれの態様も本反応に包含される。即ち、遊離酸あるいはナトリウム、カリウム、カルシウム、トリエチルアミン、ピリジン等の塩として、あるいはその酸ハライド(酸クロライド、酸プロマイド等)、酸無水物、混合酸無水物[置換リン酸(ジアルキルリン酸等)、アルキル炭酸(モノエチル炭酸等)等]、活性アミド(イミダゾール等とのアミド)、エステル(シアノメチルエステル、4-ニトロフェニルエステル等)等の反応性誘導体として当該反応に供される。

また、この反応において、化合物(V)を遊離酸または塩の状態で使用する場合には、縮合剤の存在下で反応を行うのが好ましく、縮合剤としては、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド等のN, N'-ジ置換カルボジイミド類；1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド等のカルボジイミド化合物；N, N'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-チオニルジイミダゾールのようなアゾライド化合物等の脱水剤等が用いられる。これらの縮合剤を用いた場合、反応はカルボン酸の反応性誘導体を経て進行すると考えられる。

化合物(VIII)は、化合物(VI)を自体既知の方法にてニトロ化して化合物(VII)を得、得られた化合物(VII)のアミノ保護基R⁸を脱離させることにより製造することができる。

アミノ保護基は、自体既知の方法によって脱離させることができ、その脱離手段としては、保護基の種類に応じて、例えば、ホルミル、tert-ブロトキシカルボニル、トリチル等であれば、酸(塩酸やトリフルオロ酢酸等)によって

処理する方法、例えば、アセチル、ジクロロアセチル、トリフルオロアセチル等であれば、塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム等）によって処理する方法、そして例えば、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル等であれば、パラジウム-炭素等を触媒に用いた接触還元等の方法が挙げられる。

化合物（I a）は、化合物（V III）に化合物（IX）を反応させることにより製造することができる。

当該反応は、反応を阻害しない溶媒、例えば、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、水等、およびこれらの混合物中、塩基の存在下にて行われる。

化合物（V III）と化合物（IX）との使用モル比は、特に限定はないが、化合物（V III）1モルに対して、1～5モル、好ましくは1～3モルの化合物（IX）を用いるのが好ましい。

本反応において使用される塩基としては特に限定はないが、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、もしくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属塩等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の水素化金属化合物またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。

反応温度は通常-10～100℃、好ましくは0～60℃であり、反応時間は通常30分～10時間である。

化合物（I b）は、化合物（I a）のニトロ基を自体既知の方法にて還元して化合物（X）を得、得られた化合物（X）に化合物（XI）を反応させることにより製造することができる。

化合物(X)と化合物(XI)との反応は、反応を阻害しない溶媒、例えば、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、水等、およびこれらの混合物中、塩基の存在下にて行われる。

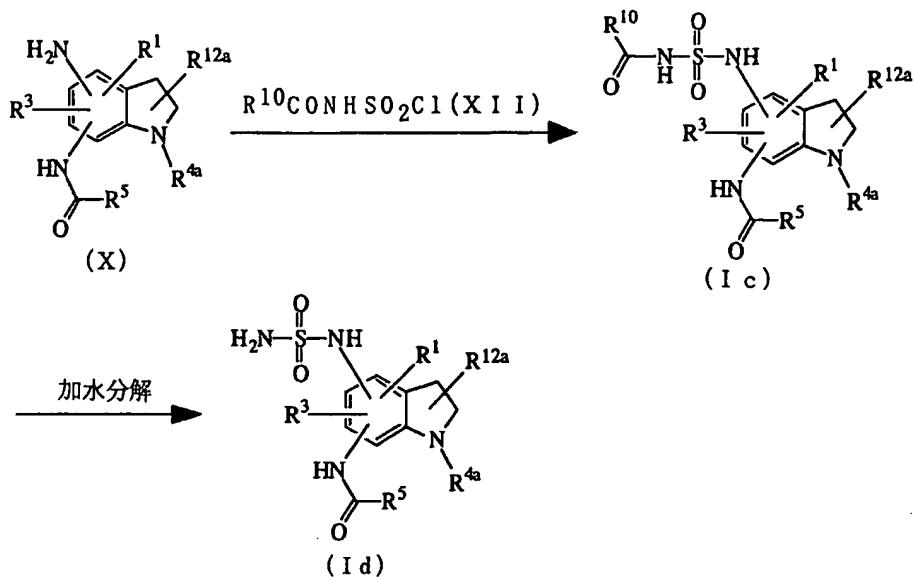
化合物(X)と化合物(XI)との使用モル比は、特に限定はないが、化合物(X)1モルに対して、1~5モル、好ましくは1~3モルの化合物(XI)を用いるのが好ましい。

10 本反応において使用される塩基としては特に限定はないが、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、もしくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属塩等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の水素化金属化合物またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。

化合物(X)と塩基との使用モル比は、特に限定はないが、化合物(X)1モルに対して、1~5モル、好ましくは1~3モルの塩基を用いるのが好ましい。

20 反応温度および反応時間等の反応条件は、用いられる反応試薬、反応溶媒等によって異なるが、通常、-30~150°Cで、30分~10数時間である。

(製法2)



[式中、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 および R^{12a} は、それぞれ前記と同意義であり、 R^{10} は低級アルキル基または低級アルコキシ基を示す。]

5 製法2は、 R^2 が $-NHSO_2NHCOR^{10}$ (R^{10} は低級アルキル基または低級アルコキシ基を示す) または $-NHSO_2NH_2$ である新規インドリン化合物 (I c) および (I d) を製造する方法である。

化合物 (I c) は、化合物 (X) に化合物 (XIII) を反応させることにより製造することができる。

10 当該反応は、反応を阻害しない溶媒、例えば、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、水等、およびこれらの混合物中、塩基の存在下にて行われる。

15 化合物 (X) と化合物 (XIII) との使用モル比は、特に限定はないが、化合物 (X) 1モルに対して、1~5モル、好ましくは1~3モルの化合物 (XIII) を用いるのが好ましい。

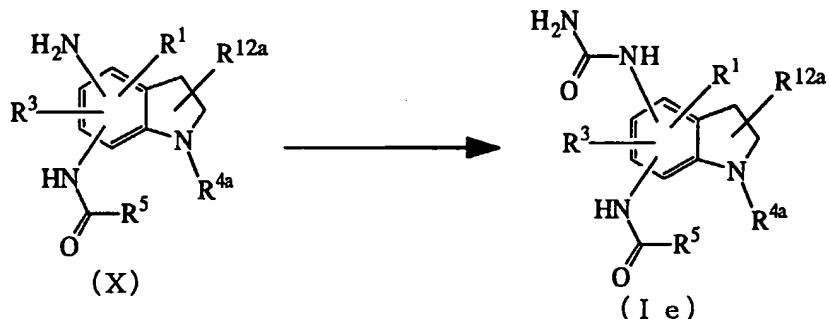
本反応において使用される塩基としては特に限定はないが、炭酸ナトリウム、

炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、もしくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属塩等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブロトキシド等のアルカリ金属アルコラート、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の水素化金属化合物またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。

反応温度は通常-10~100°C、好ましくは0~60°Cであり、反応時間は通常30分~10時間である。

化合物(I d)は、化合物(I c)の-COR¹⁰基を酸性またはアルカリ性の自体既知の方法で加水分解することにより製造することができる。

(製法3)



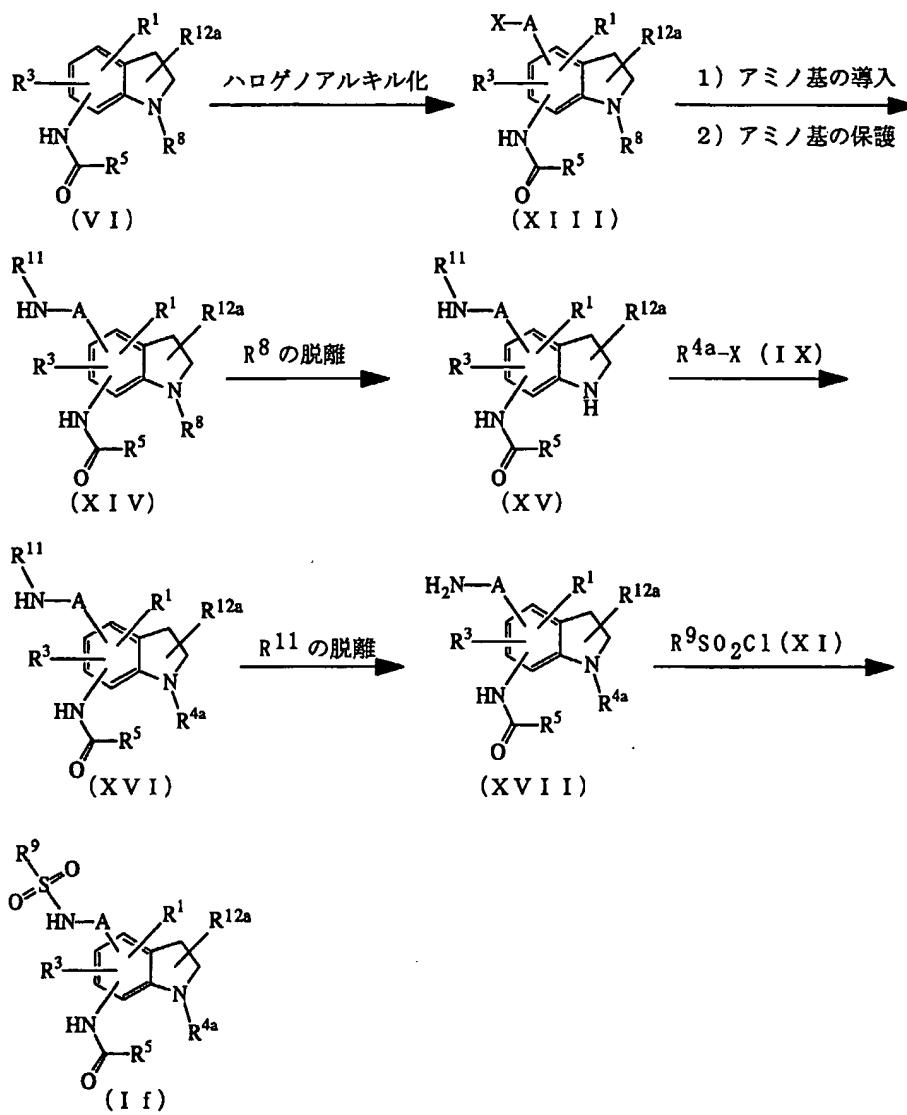
[式中、R¹、R³、R^{4a}、R⁵およびR^{12a}は、それぞれ前記と同意義である。]

15 製法3は、R²が-NHCONH₂である新規インドリン化合物(I e)を製造する方法である。

化合物(I e)は、シアノ酸やクロロスルホニルイソシアネート等のイソシアネート類との付加反応、尿素との縮合反応等の一般的な尿素類の合成法

20 [S. R. Sandler, W. Karo, "Organic Functional Group Preparation", Vol. 2, Academic Press (1971), Chapt. 6]に従い、化合物(X)から製造することができる。

(製法 4)



[式中、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{12a} およびXは、それぞれ前記と同意義であり、 R^{11} はアミノ保護基を示し、そしてAは低級アルキレン基を示す。]

製法4は、 R^2 が $-NH_2SO_2R^9$ (R^9 はアルキル基またはアリール基を示す)で置換された低級アルキル基である新規インドリン化合物 (If) を製造する方法である。

化合物 (V I) にハロゲノメチル化 [R. C. Fuson. et al., *Org. React.*, 1, 63 (1969), G. A. Olah. et al., "Friedel Crafts and Related Reaction" Vol. 2, 659 (1964) 参照] を行うとハロゲノメチル基を有する化合物 (X I I I) を製造することができ、また、導入したハロゲノメチル基のハロゲン原子を自体既知の方法にてシアノ基に変換した後、そのシアノ基を加水分解してカルボキシル基またはアルコキシカルボニル基とし、得られたカルボキシル基またはアルコキシカルボニル基を自体既知の方法にて還元してアルコール体に導き、アルコール体のヒドロキシ基をハロゲン化すればハロゲノエチル基を有する化合物 (X I I I) を製造することができる。さらに、この工程を繰り返すことにより、ハロゲノプロピル基、ハロゲノブチル基等を有する化合物 (X I I I) をそれぞれ製造することができる。

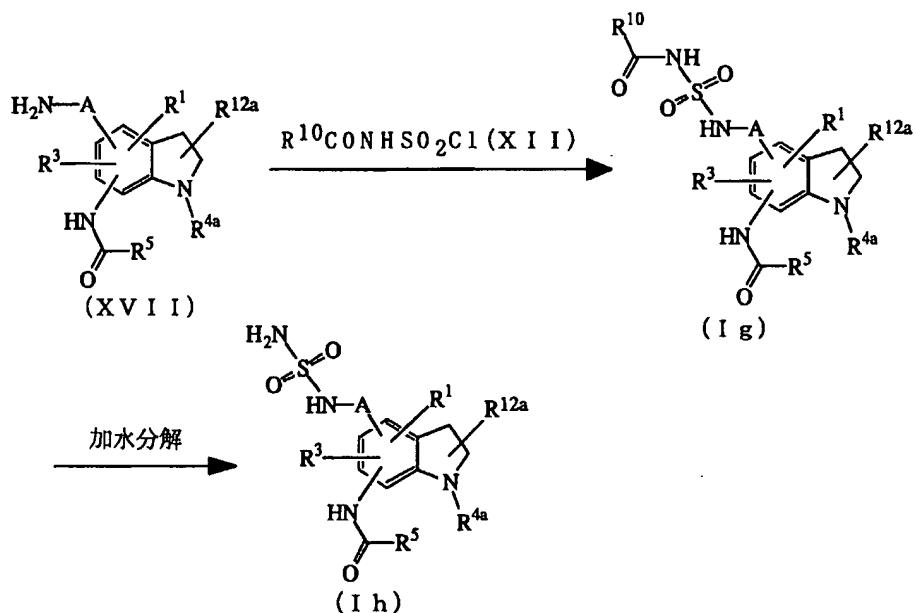
化合物 (X I V) は、化合物 (X I I I) に自体既知な置換基変換反応によってアミノ基を導入し、そのアミノ基を保護することにより製造することができる。ここで、R⁸ および R¹¹ がともにアミノ保護基である化合物 (X I V) が得られる。R⁸ および R¹¹ として、例えば、ホルミル、アセチル、モノクロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル、メトキシメチルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-メチルスルホニルエチルオキシカルボニル、Boc、ベンジル、トリメチルシリル、トリチル等が用いられるが、R⁸ と R¹¹ とは選択的に脱離可能な異なったアミノ保護基であることが必要である。

化合物 (X V I) は、製法 1 の化合物 (V I I) から化合物 (V I I I) を経て化合物 (I a) を製造する方法と同様の方法によって、化合物 (X I V) から製造することができる。

化合物 (X V I I) は、化合物 (X V I) のアミノ保護基 R¹¹ を自体既知の方法によって脱離させることにより製造することができる。

化合物 (I f) は、製法 1 の化合物 (X) に化合物 (X I) を反応させて化合物 (I b) を製造する方法と同様の方法によって、化合物 (X V I I) から製造することができる。

(製法 5)



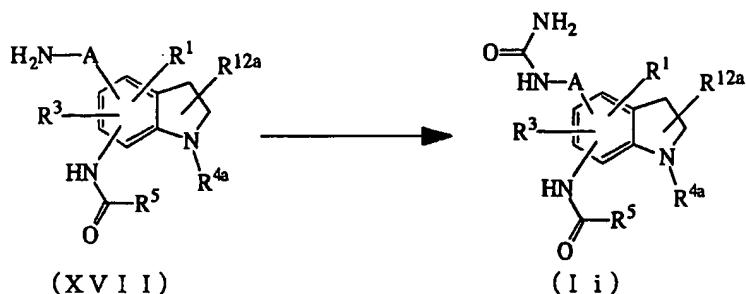
5

[式中、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{12a} および A は、それぞれ前記と同意義である。]

製法 5 は、 R^2 が $-\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NHCOOR}^{10}$ (R^{10} は低級アルキル基または低級アルコキシ基を示す) または $-\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ で置換された低級アルキル基 10 である新規インドリン化合物 (I g) および (I h) を製造する方法である。

化合物 (I g) および (I h) は、製法 2 と同様の方法によって、化合物 (X V I I) から製造することができる。

(製法 6)

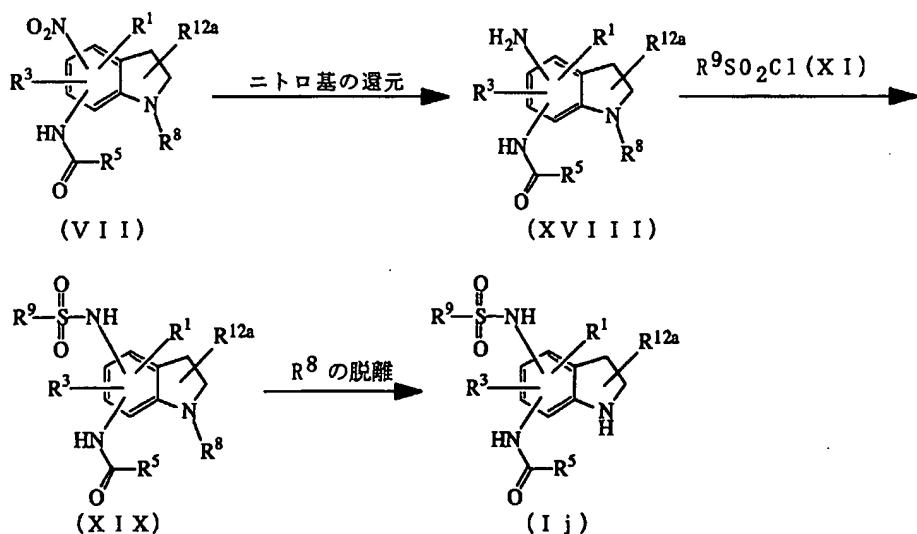


[式中、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{12a} および A は、それぞれ前記と同意義である。]

5 製法 6 は、 R^2 が $-NHCONH_2$ で置換された低級アルキル基である新規イソドリン化合物 (I i) を製造する方法である。

化合物 (I i) は、製法 3 と同様の方法によって、化合物 (XVII) から製造することができる。

(製法 7)



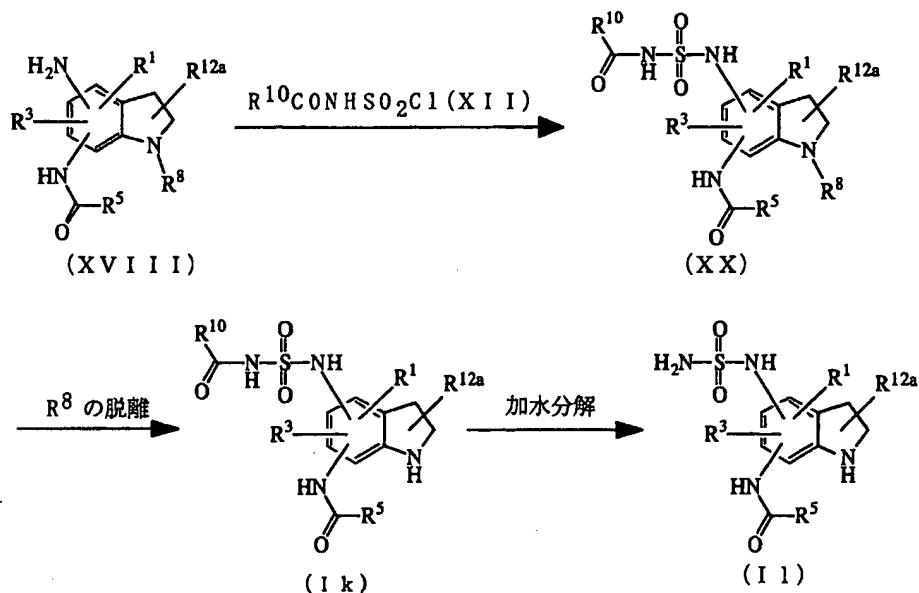
10 [式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^8 、 R^9 および R^{12} は前記と同意義である。]

製法7は、 R^2 が $-NH_2SO_2R^9$ (R^9 はアルキル基またはアリール基を示す) であり、 R^4 が水素原子である新規インドリン化合物 (I j) を製造する方法である。

化合物(XIX)は、製法1の化合物(Ia)から化合物(X)を経て化合物(Ib)を製造する方法と同様の方法によって化合物(VID)から製造することができる。

化合物(Ij)は、化合物(XIX)のアミノ保護基R⁸を自体既知の方法5によって脱離させることによって製造することができる。

(製法8)



[式中、R¹、R³、R⁵、R⁸、R¹⁰およびR^{12a}は前記と同意義である。]

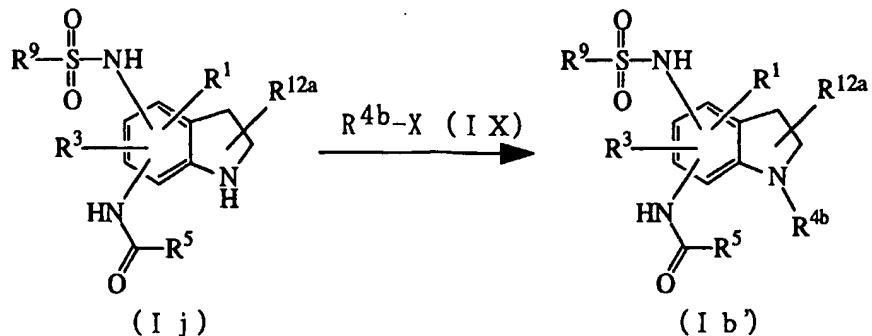
製法8は、R²が-NHSO₂NHCOR¹⁰ (R¹⁰は低級アルキル基または10低級アルコキシ基を示す) または-NHSO₂NH₂であり、R⁴が水素原子である新規インドリン化合物(Ik)および(Ii)を製造する方法である。

化合物(XX)は、製法2の化合物(X)から化合物(Ic)を製造する方法と同様の方法によって化合物(XVIII)から製造することができる。

化合物(Ik)は、化合物(XX)のアミノ保護基R⁸を自体既知の方法に15によって脱離させることによって製造することができる。

化合物(Ii)は、化合物(Ik)の-COR¹⁰基を酸性またはアルカリ性の自体既知の方法で加水分解することによって製造することができる。

(製法 9)

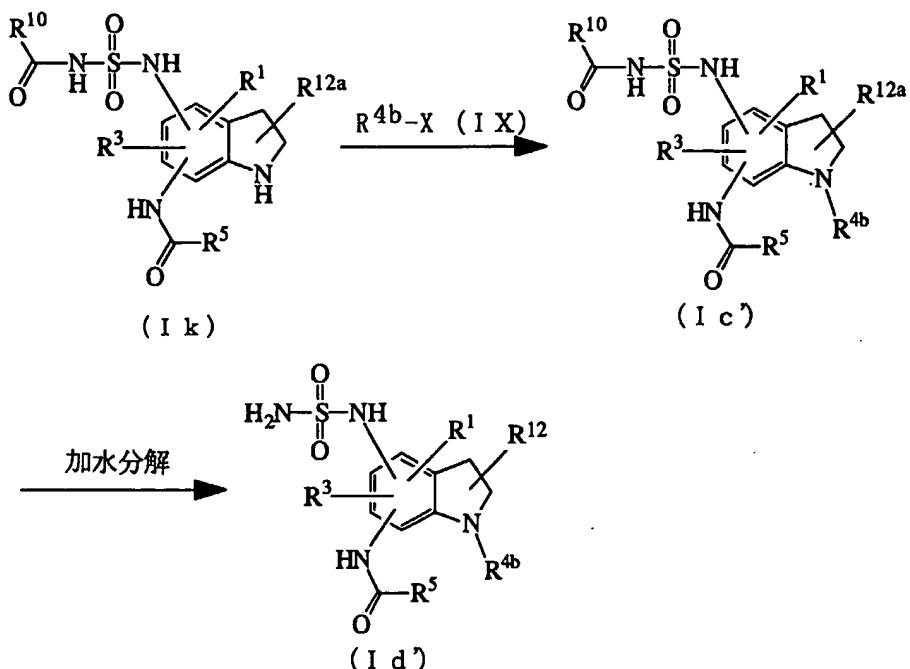


[式中、R¹、R³、R⁵、R⁹およびR^{12a}は前記と同意義であり、R^{4b}はアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、低級アルケニル基⁵または低級アルコキシ低級アルキル基を示す。]

製法9は、新規インドリン化合物（I b'）を化合物（I j）から製造する方法である。

化合物 (I b') は、製法 1 の化合物 (VIII) に化合物 (IX) を反応させ化合物 (I a) を製造する方法と同様の方法によって製造することができ
10 る。

(製法 10)



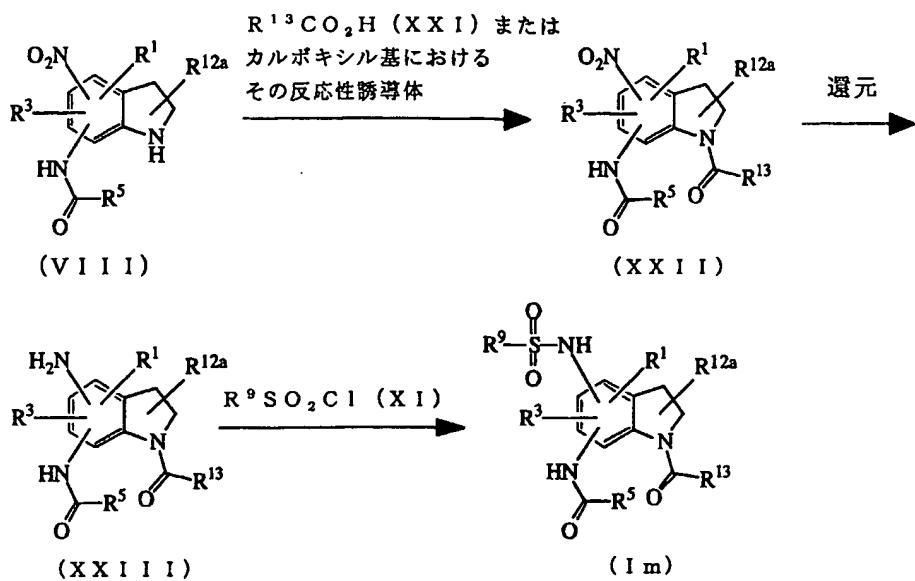
[式中、 R^1 、 R^3 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^{10} および R^{12a} は前記と同意義である。]

5 製法10は、新規インドリン化合物（I c'）および（I d'）を化合物（I k）から製造する方法である。

化合物（I c'）は、製法9と同様に、製法1の化合物（VIII）に化合物（I X）を反応させ化合物（I a）を製造する方法と同様の方法によって製造することができる。

10 化合物（I d'）は、化合物（I c'）の $-\text{COR}^{10}$ 基を酸性またはアルカリ性の自体既知の方法で加水分解することによって製造することができる。

（製法11）



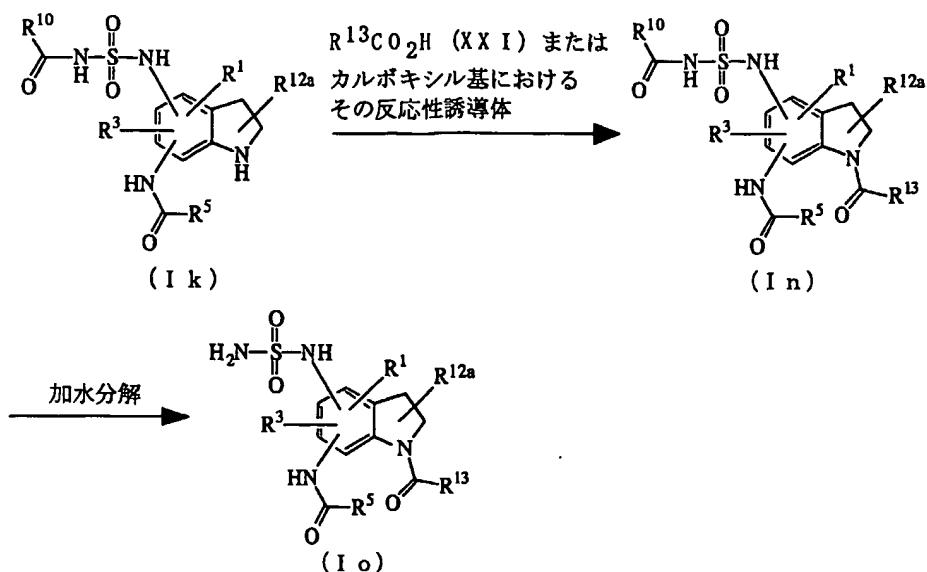
[式中、R¹、R³、R⁵、R⁹およびR^{12a}は前記と同意義であり、R¹³は水素原子または低級アルキル基を示す。]

製法11は、R²が-NHSO₂R⁹（R⁹はアルキル基またはアリール基を示す）であり、R⁴が-COR¹³（R¹³は水素原子または低級アルキル基を示す。）である新規インドリン化合物（Im）を製造する方法である。

化合物（XIII）は、製法1の化合物（IV）から化合物（VIII）と化合物（XII）から製造する方法と同様の方法によって化合物（VIII）と化合物（XII）から製造することができる。

化合物（Im）は、製法1の化合物（Ia）から化合物（X）を経て化合物（Ib）を製造する方法と同様の方法によって化合物（XIII）から製造することができる。

（製法12）



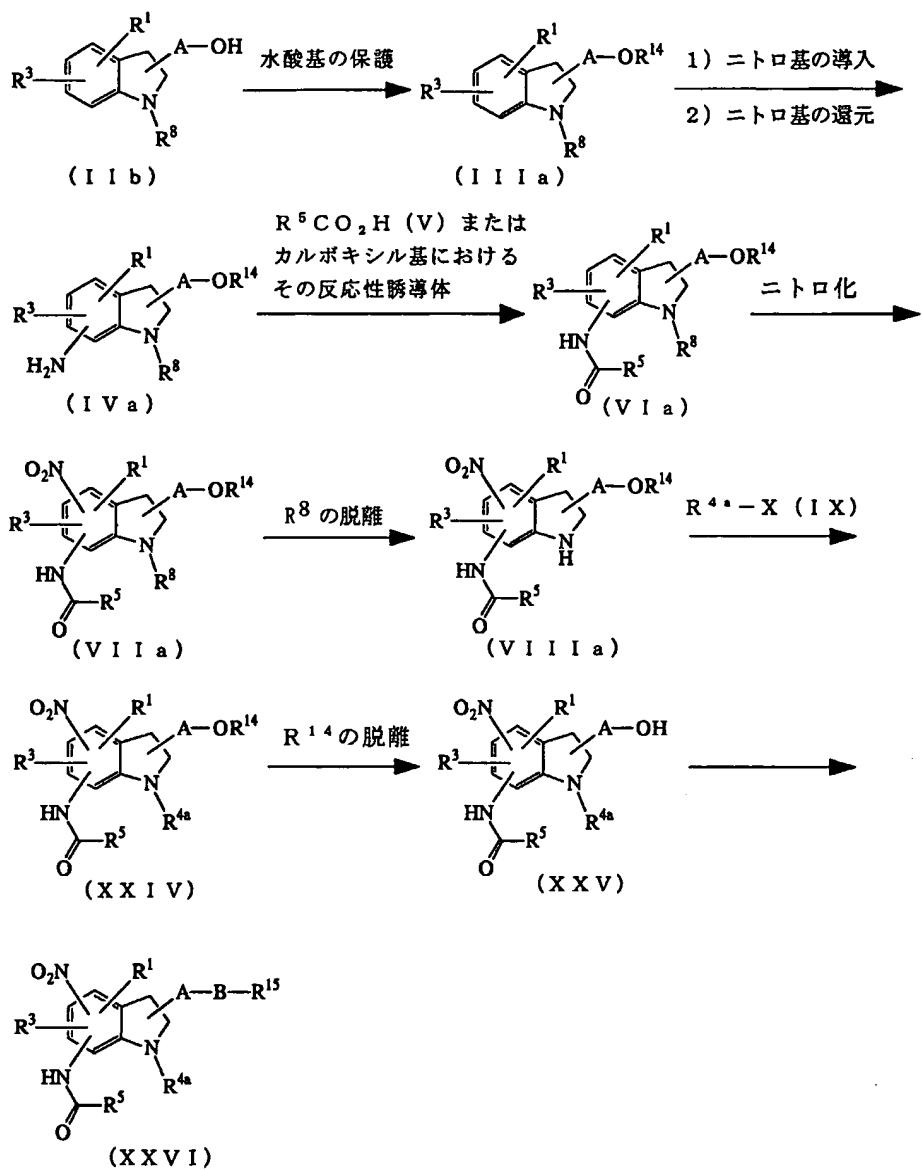
[式中、R¹、R³、R⁵、R⁸、R¹⁰、R^{12a}およびR¹³は前記と同意義である。]

製法12は、一般式(I)中、R²が-NHSO₂NHCOR¹⁰(R¹⁰は低5級アルキル基または低級アルコキシ基を示す。)または-NHSO₂NH₂であり、R⁴が-COR¹³(R¹³は水素原子または低級アルキル基を示す。)である新規インドリン化合物(I n)および(I o)を製造する方法である。

化合物(I n)は、製法11と同様に、製法1の化合物(IV)から化合物(VI)を製造する方法と同様の方法によって化合物(I k)と化合物(XX10 I)から製造することができる。

化合物(I o)は、化合物(I n)の-COR¹⁰基を酸性またはアルカリ性の自体既知の方法で加水分解することによって製造することができる。

(製法13)



[式中、R¹、R³、R^{4a}、R⁵およびAは前記と同意義であり、R¹⁴はヒドロキシ保護基を示し、R¹⁵は低級アルキル基を示し、そしてBは酸素原子または硫黄原子を示す。]

5 製法13は、R¹²が低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基である新規インドリン化合物(I)を製造するための中間体である化合物(XXVI)を製造する方法である。

R^{14} におけるヒドロキシ保護基としては、例えば、メチルエーテル、イソプロピルエーテル、tert-ブチルエーテル、ベンジルエーテル、アリルエーテル、メトキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、p-ブロモフェナシルエーテル、トリメチルシリルエーテルなどのエーテルおよびアセタール類、ホルミル、アセチル、モノクロロアセチル、ジクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、ベンゾイル、メタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルなどのエステル類等が挙げられる。

10 化合物 (IVa) は、化合物 (IIb) のヒドロキシ基を自体公知の方法にて保護し、化合物 (IIIA) を得、次に製法 1 の化合物 (III) から化合物 (IV) を製造する方法と同様の方法によって製造することができる。

化合物 (XXIV) は、製法 1 の化合物 (IV) から化合物 (Ia) を製造する方法と同様の方法によって化合物 (IVa) から製造することができる。

15 化合物 (XXV) は、化合物 (XXIV) のヒドロキシ保護基 R^{14} を脱離させることによって製造することができる。ヒドロキシ保護基の脱離法は、その種類によって異なるが、一般にこの分野の技術で知られている自体既知の方法によって脱離することができる。

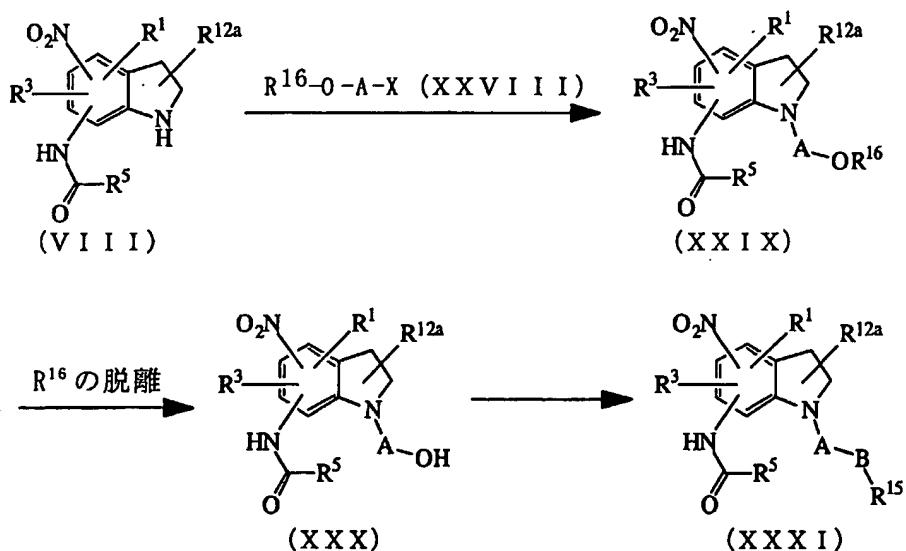
化合物 (XXVI) は、化合物 (XXV) のヒドロキシ基を、ハロゲン原子 (塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子) またはアルカンスルホニルオキシ (例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシまたはトルフルオロメタンスルホニルオキシ等) 、アリールスルホニルオキシ (例えば、フェニルスルホニルオキシおよびトリルスルホニルオキシ等) 等の脱離基に変換し、塩基の存在下、低級アルコールまたは低級アルキルチオール化合物と反応させることによる自体既知の方法によって、化合物 (XXVI) の $-A-B-R^{15}$ が低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキルである化合物 (XXVI) を製造することができる。

また、化合物 (XXVI) の $-A-B-R^{15}$ が低級アルコキシ低級アルキル基である化合物 (XXVI) は、化合物 (XXV) と $R^{15}-X$ (化合物 (XXVII)) [式中、 R^{15} および X は前記と同意義である。] を反応させることによる自体既知の方法によっても製造することができる。

5 また、化合物 (XXVI) の $-A-B-R^{15}$ が低級アルキルチオ低級アルキル基である化合物 (XXVI) は、化合物 (XXV) のヒドロキシ基を自体既知の方法にてチオール基に変換し、化合物 (XXVII) を反応させることによっても製造することができる。

10 製法 1 3 で製造される化合物 (XXVI) は、製法 1 ~ 3 または製法 7 ~ 1
2 で中間体として使用され、それぞれ対応する新規インドリン化合物 (I) を
製造することができる。

(製法 1 4)



15 [式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^{12a} 、 R^{16} 、 X 、 A および B は前記と同意義であり、 R^{16} は水素原子またはヒドロキシ保護基を示す。]

製法 1 4 は、 R^4 が低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基である新規インドリン化合物 (I) を製造するための中間体で

ある化合物 (XXXI) を製造する方法である。

化合物 (XXIX) は、製法1の化合物 (VIII) と化合物 (IX) から化合物 (Ia) を製造する方法と同様の方法によって化合物 (VIII) と化合物 (XXVIII) から製造することができる。

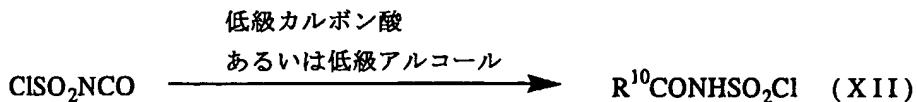
5 化合物 (XXX) は、R¹⁶がヒドロキシ保護基である場合、化合物 (XXIX) のヒドロキシ保護基R¹⁶を自体既知の方法によって脱離させることによって製造することができる。

また、化合物 (XXX) は、化合物 (VIII) とR¹⁶が水素原子である化合物 (XXVIII) から製造することもできる。

10 化合物 (XXXI) は、製法13の化合物 (XXV) から化合物 (XXV) を製造する方法と同様の方法によって化合物 (XXX) から製造することができる。

製法14で製造される化合物 (XXXI) は、製法1～3または製法7～12で中間体として使用され、それぞれ対応する新規インドリン化合物 (I) を15 製造することができる。

(製法15)



[式中、R¹⁰は前記と同意義である。]

20 製法15は、製法2、5および8で使用する化合物 (III) を製造する方法である。

化合物 (III) は、クロロスルホニルイソシアネートから自体既知の方法によって製造することができ、低級カルボン酸と反応させることによって、R¹⁰が低級アルキル基である化合物 (III) を、低級アルコールと反応させることによって、R¹⁰が低級アルコキシ基である化合物 (III) をそれぞれ製造することができる。

化合物 (I) のインドリン骨格の5員環部に置換するR¹²が低級アルキル

基、低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基の場合、R^{1,2}が置換する炭素原子は不斉炭素となる。その場合、化合物(I)には、その不斉炭素に基づく立体異性体が存在するが、それらも本発明に含まれる。

5 上記のようにして得られた本発明化合物(I)は、従来公知の方法(例えば、クロマトグラフィー、再結晶等)により精製することができる。

また、当該化合物(I)は、自体既知の方法によって、その医薬上許容される塩にすることができる。

本発明の化合物(I)およびその医薬上許容される塩の投与量は、投与対象、
10 症状、その他によって異なるが、例えば、高コレステロール血症患者に対して、
成人に経口投与する場合、1回量0.1mg～50mg/kg体重を1日1～
3回程度投与すればよい。

実施例

次に実施例を挙げて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらによつ
15 て限定されるものではない。

実施例1

N-(4,6-ジメチル-5-ニトロ-1-オクチルインドリン-7-イル)
-2,2-ジメチルプロパンアミド

(1) 4,6-ジメチルインドール160gを酢酸800mLに溶解し、氷冷
20 下でシアノ水素化ホウ素ナトリウム138gを1時間で分割添加し、同温度で
2時間攪拌した。反応溶液を氷水3L中に注加し、酢酸エチル2Lを加え、2
0℃以下で水酸化ナトリウム水溶液にて中和した後、水層を塩化ナトリウムで
飽和した。酢酸エチル層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で酢
酸エチルを留去した。得られた残渣をベンゼン600mLに溶解し、無水酢酸
25 135gを加え、室温で1時間攪拌した後、析出晶を濾取した。濾液の溶媒を
減圧下で留去し、残渣をクロロホルムに溶解した後、飽和重曹水、飽和食塩水
にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下でクロロホルムを留去し、

先の結晶と合わせ、1-アセチル-4, 6-ジメチルインドリンの結晶208gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1655, 1595.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.18 (6H, s), 2.30 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 6.66 (1H, s), 7.89 (1H, s).

(2) (1)で得られた化合物200gを酢酸4Lに溶解し、氷冷下で臭素85mLを滴下し、室温で30分間攪拌した。反応溶液を氷水20L中に注加した後、亜硫酸水素ナトリウム5gを加え、30分間攪拌した。析出晶を濾取し、クロロホルム2Lに溶解した後、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下でクロロホルムを留去し、得られた結晶性残渣をメタノールで再結晶し、1-アセチル-5-ブロモ-4, 6-ジメチルインドリンの白色結晶185gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1660.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.06 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.99 (1H, s).

(3) 発煙硝酸44mL、酢酸500mLおよび濃硫酸500mLの混液に、-5~0°Cにて(2)で得られた化合物185gを1時間で分割添加し、氷冷下で3時間攪拌した。反応溶液を氷水6L中に注加した後、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をクロロホルム3Lに溶解した後、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下でクロロホルムを留去し、1-アセチル-5-ブロモ-4, 6-ジメチル-7-ニトロインドリンの結晶209gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1672, 1654.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.20 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.12 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$).

(4) (3)で得られた化合物75gをクロロホルム-メタノール(1:1)の混液1Lに溶解し、5%パラジウム-炭素10gを加え、40°Cにて2日間

常圧で接触水素添加した。一部析出する 1-アセチル-7-アミノ-4, 6-ジメチルインドリンの臭素酸塩をパラジウム-炭素と共に濾過し、得られた固体を飽和重曹水にて中和し、クロロホルム 0.5 L で抽出した。濾液は溶媒を減圧下で留去し、残渣を同様に飽和重曹水にて中和し、クロロホルム 1 L で抽出した。先のクロロホルム層と合わせ、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下クロロホルムを留去した。得られた残渣をクロロホルム 300 mL に溶解し、塩化ピバロイル 27.7 g を加え、トリエチルアミン 29.1 g を 20°C 以下で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。クロロホルム 1 L を加え、5% クエン酸水、飽和食塩水各々 500 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた結晶性残渣に n-ヘキサン 200 mL を加え、攪拌して洗浄した後、濾取し、N-(1-アセチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 4.9 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1677, 1639.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.27 (9H, s), 2.17 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.09 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 6.87 (1H, s), 9.09 (1H, br-s).

(5) (4) で得られた化合物 1. 99 g を酢酸 20 mL に溶解し、氷冷下で発煙硝酸 0.41 mL を滴下した。50°C で 4 時間攪拌し、反応液を氷水に注加した。析出晶を濾取し、得られた結晶をクロロホルム 300 mL に溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下でクロロホルムを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1-アセチル-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 2.2 g を得た。

25 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1670, 1641, 1583, 1528.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.27 (9H, s), 2.11 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$),

9.07 (1H, br-s).

(6) (5) で得られた化合物 0.8 g をメタノール 8 mL に溶解し、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 3 mL を加え、80°C で 15 分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をクロロホルム 50 mL に溶解し、水、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4,6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド 0.68 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1643, 1597, 1508.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.35 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.01 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.67 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.26 (1H, br), 7.03 (1H, br-s).

(7) (6) で得られた化合物 3.5 g を N, N-ジメチルホルムアミド 40 mL に溶解し、窒素気流下、氷冷下で水素化ナトリウム (60% オイルサスペンション) 576 mg を分割添加した。室温で 10 分間攪拌した後、ヨウ化オクチル 2.6 mL を加え、さらに同温度で 17 時間攪拌した。水 100 mL を加えてジエチルエーテル 300 mL で抽出し、ジエチルエーテル層を水、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物の結晶 3.2 g を得た。

20 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1649, 1597, 1560, 1516.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.88 (3H, br-t), 1.08-1.51 (12H, m), 1.33 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.86 (2H, t), 3.23 (2H, br-t), 3.54 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 6.74 (1H, br-s).

実施例 2

25 N-(5-メタンスルホニルアミノ-4,6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

実施例 1 で得られた化合物 3.2 g をメタノール-トルエン (3:1) の混

液 1 2 0 mL に溶解し、5 % パラジウム-炭素 0. 4 8 g を加え、室温で、2 k g f / c m² にて 1 7 時間接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をクロロホルム 3 0 0 mL に溶解し、飽和食塩水にて洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下でクロロホルムを留去し、得られた残渣をクロロホルム 3 0 mL に溶解し、トリエチルアミン 3. 3 2 mL を加え、氷冷下でメタンスルホニルクロリド 1. 2 3 mL を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。クロロホルム 1 0 0 mL を加え、5 % クエン酸水、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物の結晶 3. 0 g を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ : 3358, 1665, 1597, 1502.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (3H, br-t), 1.18-1.58 (12H, m), 1.34 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=8.3Hz), 2.97 (3H, s), 3.15 (2H, br-t), 3.24 (2H, t, J=8.3Hz), 6.10 (1H, br), 6.85 (1H, br-s).

実施例 3

N-[5-(N-アセチルスルファモイルアミノ)-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド

(1) 酢酸 2. 0 mL に、氷冷下でクロロスルホニルイソシアネート 3. 0 4 mL を滴下し、n-ヘキサンを加えた。析出晶を濾取し、アセチルスルファモイルクロリドの結晶 5. 3 1 g を得た。

(2) 実施例 1 で得られた化合物 3. 0 g をメタノール-トルエン (3 : 1) の混液 1 1 0 mL に溶解し、5 % パラジウム-炭素 0. 4 5 g を加え、室温で、2 k g f / c m² にて 1 7 時間接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をクロロホルム 3 0 0 mL に溶解した。飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた残渣 (N-(5-アミノ-4, 6-ジメチル-1-

オクチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド) 2. 6
 7 g をクロロホルム 27 mL に溶解し、-10°C でトリエチルアミン 1. 2 mL および (1) で得られた化合物 2. 25 g を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に 10% クエン酸水を加え、クロロホルム 100 mL で抽出した。クロロホルム層を飽和重曹水および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた結晶をトルエン 50 mL で再結晶し、表題化合物の結晶 1. 84 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3302, 1701, 1649, 1163.
 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.88 (3H, br-t), 1.00-1.70 (12H, m), 1.29 (9H, s), 1.93 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 3.14 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.40 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 5.00 (1H, br-s), 6.80 (1H, br-s), 7.09 (1H, s).

実施例 4
 15 N-[5-(N-メトキシカルボニルスルファモイルアミノ)-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド

メタノール 0. 13 mL を塩化メチレン 2. 6 mL に加え、-20°C でクロロスルホニルイソシアネート 0. 29 mL を加え、-20°C ~ 10°C で 20 分間攪拌した。反応液に N-(5-アミノ-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド 612 mg およびトリエチルアミン 0. 46 mL を加え、-9°C でさらに 30 分間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、10% クエン酸水、飽和重曹水および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で塩化メチレンを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物の結晶 601 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3300, 1736, 1655, 1597.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87 (3H, br-t), 1.00-1.60 (12H, m), 1.95 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.77 (2H, t, J=8.0Hz), 3.15 (2H, br-t), 3.42 (2H, t, J=8.0Hz), 3.78 (3H, s), 6.70 (1H, br-s), 7.03 (1H, br-s), 7.26 (1H, br-s).

5 実施例 5

N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニルスルファモイルアミノ)-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド

tert-ブタノール0.85mLを塩化メチレン17mLに溶解し、-10℃でクロロスルホニルイソシアネート0.77mLを加え、同温度で30分間攪拌した後、N-(5-アミノ-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド1.66gおよびトリエチルアミン1.24mLを加え、-5℃でさらに30分間攪拌した。塩化メチレン50mLを加え、10%クエン酸水、飽和重曹水、次いで飽和食塩水各々50mLにて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で塩化メチレンを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物の結晶1.9gを得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ : 3371, 3167, 1755, 1728, 1655, 1597.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.88 (3H, br-t), 1.05-1.80 (21H, m), 1.49 (9H, s), 1.98 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.78 (2H, br-t), 3.17 (2H, br-t), 3.39 (2H, br-t), 6.69 (1H, br-s), 7.16 (2H, br-s).

実施例 6

N-(4, 6-ジメチル-1-オクチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

25 実施例5で得られた化合物1.86gをギ酸7.5mLに溶解し、氷冷下で8.51M塩化水素2-プロパノール溶液1.98mLを加え、同温度で20分間攪拌した。ジエチルエーテル50mLを加え、析出晶を濾取し、表題化合

物の結晶 1. 34 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3290, 3225, 3059, 1676, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 0.84 (3H, br-t), 1.00-1.95 (21H, m),

2.13 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.95-3.50 (4H, m), 3.81 (2H, br-t),

5 5.50-9.00 (3H, br), 8.55 (1H, br-s), 9.37 (1H, br-s).

実施例 7

N- (4, 6-ジメチル-1-オクチル-5-ウレイドインドリン-7-イ
ル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

N- (5-アミノ-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イ
10 ル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド 500 mg を塩化メチレン 5. 0 mL
に溶解し、-60°Cでクロロスルホニルイソシアネート 0. 14 mL を滴下し、
同温度で3時間攪拌した後、6M塩酸 0. 45 mL を加え、室温で30分間攪
拌した。反応溶液に水 50 mL を加え、クロロホルム 100 mL で抽出した。
クロロホルム層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧
15 下でクロロホルムを留去した。得られた結晶性残渣をクロロホルム-ジイソブ
ロピルエーテルの混液より再結晶し、表題化合物の結晶 407 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3510, 3364, 1701, 1672, 1654, 1516.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) ; 0.87 (3H, br-t), 1.00-1.60 (12H, m),

1.41 (9H, s), 2.04 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, br),

20 3.60-4.10 (2H, br), 4.00-5.60 (3H, br), 7.10 (1H, s), 9.35 (1H,
br).

実施例 8

N- (7-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-5-イ
ル) -2, 2-ジメチルウンデカンアミド

25 (1) 実施例 1 (1) で得られた化合物 11. 0 g を酢酸 55 mL に溶解し、
反応温度が 50°C を越えないように適時冷却しながら発煙硝酸 3. 7 mL を加
えた。同温度で30分間攪拌した後、ジエチルエーテル 200 mL を加え、冰

冷下でさらに20分間攪拌した。析出晶を濾取し、1-アセチル-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリンの結晶10.7gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1663, 1520.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.12 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 8.00 (1H, s).

(2) 10%パラジウム-炭素1.4gをメタノール300mLに懸濁させた後、(1)で得られた化合物10.3gを加え、40°C、4kgf/cm²で4時間接触水素添加した。析出した結晶をクロロホルムに溶解した後、パラジウム-炭素を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣にクロロホルム50mLを加え、飽和重曹水125mL、飽和食塩水100mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下でクロロホルムを留去し、1-アセチル-5-アミノ-4, 6-ジメチルインドリンの結晶8.74gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1626.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.06 (3H, s), 2.16 (6H, s), 3.03 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.42 (2H, br-s), 3.97 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.87 (1H, s).

(3) (2)で得られた化合物5.0gをクロロホルム50mLに懸濁させ、氷冷下でトリエチルアミン4.4mLおよび2, 2-ジメチルウンデカノイルクロリド6.4gを加え、室温で30分間攪拌した。反応液にクロロホルム50mLを加え、5%クエン酸水100mL、飽和食塩水50mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下でクロロホルムを留去し、N-(1-アセチル-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル)-2, 2-ジメチルウンデカノアミドの油状物10.7gを得た。得られた油状物10.7gを酢酸50mLに溶解し、氷冷下で発煙硝酸1.5mLを加えた後、室温で1時間攪拌した。反応終了後、水250mLを加え、30分間攪拌した。析出晶を濾取後、結晶をクロロホルム100mLに溶解し、飽和重曹水100mL、飽和食塩水50mLにて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた結晶性残渣にジイソプロピルエーテル50mLを加えて濾

取し、N-(1-アセチル-4, 6-ジメチル-7-ニトロインドリン-5-イル)-2, 2-ジメチルウンデカンアミドの結晶8. 73 gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1659, 1532.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.93 (3H, m), 1.18-1.72 (22H, m),
5 2.08 (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.14 (2H, t,
 $J=8.0\text{Hz}$), 7.21 (1H, br-s).

(4) 10%パラジウム-炭素1. 2 gをメタノール250mLに懸濁させ、

(3) で得られた化合物8. 73 gを加え、40°C、4 kgf/cm²で24時間接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下でメタノールを留去した。得られた残渣にクロロホルム50mLを加え、飽和重曹水50mL、飽和食塩水50mLにて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた結晶性残渣にジイソプロピルエーテル40mLを加えて濾取し、N-(1-アセチル-7-アミノ-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル)-2, 2-ジメチルウンデカンアミドの結晶7. 49 gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1643, 1620, 1589, 1512.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.93 (3H, m), 1.19-1.64 (22H, m),
2.00 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.03 (2H, t,
 $J=8.0\text{Hz}$), 4.20-4.90 (2H, br), 6.93 (1H, br-s).

20 (5) (4) で得られた化合物1. 0 gを塩化メチレン10mLに溶解し、氷冷下でトリエチルアミン0. 37mLおよびメタンスルホニルクロリド0. 2mLを加え、室温で1時間攪拌した。反応液にクロロホルム20mLを加え、5%クエン酸水20mL、飽和食塩水20mLにて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、N-(1-アセチル-7-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル)-2, 2-ジメチルウンデカンアミドの粉末1. 16 gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1651, 1645, 1634, 1155.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 0.81-0.93 (3H, m), 1.18-1.70 (22H, m), 2.08 (3H, s), 2.33 (6H, s), 2.79 (3H, s), 3.04 (2H, t, J=7.5Hz), 4.15 (2H, t, J=7.5Hz), 6.96 (1H, br-s), 8.77-8.92 (1H, br).

(6) (5) で得られた化合物 1. 04 g をメタノール 10 mL に懸濁させ、
5 室温で水酸化ナトリウム 0.42 g の水 2.5 mL の溶液を加え、窒素雰囲気
下で 18 時間還流した。放冷後、メタノールを留去し、酢酸エチル 50 mL を
加え、5% クエン酸水 50 mL、飽和重曹水 50 mL、飽和食塩水 50 mL に
て順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で酢酸エチルを留去した。
得られた残渣を酢酸エチル 10 mL に加熱溶解した後、n-ヘキサン 10 mL
10 を加え、冷凍庫で 1 時間静置晶析させ、析出晶を濾取し、表題化合物の結晶 7
6.7 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ ; 1636, 1609, 1508, 1151.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 0.81-0.94 (3H, m), 1.17-1.64 (22H, m),
1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.90-3.00 (5H, m), 3.45 (2H, t,
15 J=8.0Hz), 3.60-4.40 (1H, br), 6.99 (2H, br-s).

実施例 9

N-(7-メタンスルホニルアミノ-1,4,6-トリメチルインドリン-5-イル)-2,2-ジメチルウンデカンアミド

(1) N-(1-アセチル-7-アミノ-4,6-ジメチルインドリン-5-イル)-2,2-ジメチルウンデカンアミド 5.0 g をクロロホルム 50 mL に溶解し、室温で二炭酸ジ-tert-ブチル 5.3 g を加え、同温度で 17 時間攪拌した。減圧下でクロロホルムを留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1-アセチル-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4,6-ジメチルインドリン-5-イル)-2,2-ジメチルウンデカンアミドの粉末 6.22 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 0.81-0.93 (3H, m), 1.07-1.77 (31H, m),
2.04 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=7.5Hz),

4.11 (2H, t, J=7.5Hz), 6.91 (1H, br-s), 8.20 (1H, br-s).

(2) (1) で得られた化合物6. 22 g をメタノール60mLに溶解し、室温で水酸化ナトリウム2.4 g の水15mLの溶液を加え、窒素雰囲気下で1.5時間還流した。放冷後メタノールを留去し、得られた残渣にクロロホルム1500mLを加え、5%クエン酸水80mL、飽和重曹水30mL、飽和食塩水30mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた結晶性残渣にn-ヘキサン30mLを加えて濾取し、N-(7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル)-2, 2-ジメチルウンデカンアミドの結晶4.81 gを得た。

10 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1672, 1639, 1543, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.94 (3H, m), 1.29-1.77 (31H, m), 1.95 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.50-4.60 (1H, br), 2.96 (2H, t, J=8.0Hz), 3.58 (2H, t, J=8.0Hz), 6.13 (1H, br-s), 6.88 (1H, br-s).

(3) (2) で得られた化合物2. 03 g をアセトン20mLに溶解し、窒素雰囲気下、室温で炭酸カリウム1.18 g およびヨウ化メチル0.4mLを加え、同温度で2時間攪拌した。5%クエン酸水10mLを加え、アセトンを減圧下で留去した。得られた残渣に酢酸エチル50mLを加え、5%クエン酸水20mL、飽和食塩水20mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 4, 6-トリメチルインドリン-5-イル)-2, 2-ジメチルウンデカンアミドの結晶1.25 gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1672, 1639, 1603, 1520.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.80-0.93 (3H, m), 1.28-1.64 (31H, m), 1.96 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=8.0Hz), 2.89 (3H, s), 3.33 (2H, t, J=8.0Hz), 5.96 (1H, br-s), 6.82 (1H, br-s).

(4) (3) で得られた化合物1. 23 g をギ酸6mLに溶解し、窒素雰囲気

下、氷冷下で 8. 5 1 M 塩化水素 2-プロパノール溶液 1. 5 mL を加え、同温度で 15 分間攪拌した。飽和重曹水で中和した後、クロロホルム 50 mL で抽出して飽和食塩水 20 mL にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた結晶性残渣に n-ヘキサンを加えて濾取し、N-(7-アミノ-1, 4, 6-トリメチルインドリン-5-イル)-2, 2-ジメチルウンデカンアミドの結晶 713 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1641, 1522.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.80-0.93 (3H, m), 1.17-1.66 (22H, m), 10 2.01 (6H, s), 2.75-2.99 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.37 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.80 (1H, br-s).

(5) (4) で得られた化合物 703 mg を塩化メチレン 7 mL に溶解し、窒素雰囲気下、氷冷下でメタンスルホニルクロリド 0. 18 mL およびトリエチルアミン 1. 0 mL を加え、同温度で 10 分間攪拌した。反応液にクロロホルム 30 mL を加え、5% クエン酸水 30 mL にて 2 回、飽和食塩水 20 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物の結晶 510 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1641, 1528, 1148.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.94 (3H, m), 1.20-1.72 (22H, m), 2.01 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.82-3.03 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.13 (1H, br-s), 6.80 (1H, br-s).

実施例 10

N-(5-メタンスルホニルアミノメチル-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

(1) 実施例 1 (4) で得られた化合物 10. 0 g を濃塩酸 50 mL に溶解し、35% ホルマリン 4. 2 g および塩化亜鉛 900 mg を加え、塩化水素ガスを

導入しながら 50 °C で 2 時間攪拌した。反応溶液を氷水 200 mL に注加し、クロロホルム 150 mL で 2 回抽出した。クロロホルム層を合わせて飽和食塩水 150 mL にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた N-(1-アセチル-5-クロロメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 10.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 50 mL に懸濁させ、フタルイミドカリウム 6.7 g を加え、室温で 20 時間攪拌した。酢酸エチル 700 mL を加え、水 500 mL、飽和食塩水 300 mL にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶液を濃縮した。析出晶を濾取し、N-(1-アセチル-4, 6-ジメチル-5-フタルイミドメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 12.4 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1770, 1708, 1674, 1647.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.25 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.80-3.30 (2H, br), 3.90-4.30 (2H, br), 4.98 (2H, s), 7.50-7.90 (4H, m), 9.13 (1H, br-s).

(2) (1) で得られた化合物 12.0 g をメタノール 100 mL およびクロロホルム 50 mL の混液に溶解し、ヒドラジン-水和物 2.1 g を加え、3 時間還流した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム 200 mL に溶解した。飽和重曹水 100 mL、飽和食塩水 100 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた N-(1-アセチル-5-アミノメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドをクロロホルム 100 mL に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル 6.0 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和食塩水 100 mL にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1-アセチル-5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 11.5

gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1678, 1645, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.27 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.80-3.30 (2H, br), 3.90-4.30 (2H, br), 4.36 (2H, s), 4.40 (1H, br), 9.12 (1H, br-s).

(3) (2) で得られた化合物 1 1. 5 g をメタノール 200 mL に溶解し、2. 4 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 60 mL を加え、50°C で 15 時間攪拌した。減圧下でメタノールを留去した後、残渣をクロロホルム 200 mL に溶解し、水 100 mL、飽和食塩水 100 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた $\text{N}-(5\text{-tert-ブ}トキシカルボニルアミノメチル-4, 6\text{-ジメチルインドリン-7-イル})-2, 2\text{-ジメチルプロパンアミド}$ を $\text{N}, \text{N}\text{-ジメチルホルムアミド}$ 50 mL に溶解し、ヨウ化オクチル 11. 4 g および炭酸カリウム 6. 6 g を加え、40°C で 15 時間攪拌した。酢酸エチル 300 mL を加え、水 100 mL、飽和食塩水 100 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、 $\text{N}-(5\text{-tert-ブ}トキシカルボニルアミノメチル-4, 6\text{-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル})-2, 2\text{-ジメチルプロパンアミド}$ の結晶 7. 9 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1695, 1674, 1649, 1541.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.88 (3H, br-t), 1.10-1.90 (12H, m), 1.34 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.08 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.13 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.42 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.26 (2H, s), 4.30 (1H, br-s), 6.80 (1H, br-s).

(4) (3) で得られた化合物 4. 0 g をクロロホルム 100 mL に溶解し、氷冷下で 8 M 塩化水素 2-プロパノール溶液 11 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和重曹水 70 mL、飽和食塩水 70 mL にて順次洗浄し、硫酸ナト

リウムで乾燥した。得られた溶液に氷冷下でメタンスルホニルクロリド 9.39 mg およびトリエチルアミン 8.30 mg を加え、同温度で 30 分間攪拌した。5 % クエン酸水 7.0 mL、飽和食塩水 7.0 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた油状物 1.5 g をクロロホルム 3.0 mL に溶解し、氷冷下で 8 M 塩化水素の 2-プロパノール溶液 0.48 mL を加えた。減圧下でクロロホルムを留去し、表題化合物の粉末 1.2 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 1666.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 0.79 (3H, br-t), 1.10-1.90 (12H, m), 1.34 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.60-3.20 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.40-4.20 (3H, br), 4.29 (2H, s), 4.98 (1H, br-s), 9.34 (1H, br-s).

実施例 1～10 に準じて、実施例 11～45 の化合物を合成した。

実施例 1 1

15 N-(5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3203, 1666, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 0.90 (3H, br-t), 1.10-1.80 (6H, m), 1.33 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.97 (3H, s), 3.18 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.45 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.04 (1H, br-s), 6.83 (1H, br-s).

実施例 1 2

N-(1-ブチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド

25 IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3124, 1652, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 0.93 (3H, br-t), 1.10-1.70 (4H, m), 1.33 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$),

2.97 (3H, s), 3.18 (2H, t, J=8.0Hz), 3.45 (2H, t, J=8.4Hz), 6.09 (1H, br-s), 6.84 (1H, br-s).

実施例 1 3

N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-(3-メチルブチル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3205, 1666, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.92 (6H, d, J=6.0Hz), 1.20-1.60 (3H, m), 1.34 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=8.3Hz), 2.96 (3H, s), 3.19 (2H, br-t), 3.43 (2H, t, J=8.3Hz), 6.15 (1H, br-s), 6.86 (1H, br-s).

実施例 1 4

N- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-プロピルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3205, 1662, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.90 (3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.80 (2H, m), 1.34 (9H, s), 2.07 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=8.4Hz), 2.95 (3H, s), 3.14 (2H, t, J=7.2Hz), 3.44 (2H, t, J=8.4Hz), 6.23 (1H, br-s), 6.88 (1H, br-s).

実施例 1 5

N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-(2-メチルブロピル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3269, 1658, 1596.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.93 (6H, d, J=6.4Hz), 1.20-1.60 (1H, m), 1.34 (9H, s), 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=8.4Hz), 2.96 (3H, s), 3.01 (2H, d, J=6.4Hz), 3.41 (2H, t, J=8.4Hz), 6.27 (1H, br-s), 6.81 (1H, br-s).

実施例 1 6

N-(1-エチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリ
ン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3197, 1664, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.94 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.21 (9H, s),
5 1.99 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.77 (2H, br-t), 2.88 (3H, s), 3.19
(2H, br-t), 3.37 (2H, br-t), 8.52 (1H, br-s), 8.67 (1H, br-s).

実施例 17

N-(4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリ
ン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

10 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3448, 3336, 3240, 3163, 2501, 1674, 1340,
1180, 1163.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.86 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.30 (9H, s),
1.50-2.00 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m),
3.60-4.00 (2H, br-t), 5.00-8.00 (3H, br), 8.53 (1H, br-s), 9.32
15 (1H, br-s).

実施例 18

N-(4, 6-ジメチル-1-ペンチル-5-スルファモイルアミノインドリ
ン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3589, 3471, 3340, 3230, 3138, 2528, 1672,
20 1340, 1186, 1164.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.85 (3H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 1.00-2.00 (6H,
m), 1.30 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m),
3.60-4.00 (2H, br-t), 5.00-8.00 (3H, br), 8.54 (1H, br-s), 9.32
(1H, br-s).

25 実施例 19

N-(1-ブチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン
-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3456, 3340, 3244, 3136, 2732, 2522, 1674, 1627, 1377, 1338, 1180, 1163.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 0.87 (3H, br-t), 0.90-2.00 (4H, m), 1.30 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.60-4.00 (2H, br-t), 4.20-8.20 (3H, br), 8.55 (1H, br-s), 9.33 (1H, br-s).

実施例 2 0

N-[1-(3-メチルブチル)-4,6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3233, 3105, 2472, 2362, 1672, 1629, 1165.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 0.85 (6H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 1.30 (9H, s), 1.30-1.80 (3H, m), 2.14 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.60-4.00 (2H, br), 5.00-8.50 (3H, br), 8.54 (1H, br-s), 9.30 (1H, br-s).

15 実施例 2 1

N-[1-(2-メチルプロピル)-4,6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3608, 3446, 3342, 3249, 3141, 2729, 2567, 2526, 1668, 1627, 1377, 1338, 1180, 1163.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 0.98 (6H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 1.29 (9H, s), 1.80-2.50 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.80-3.40 (4H, m), 3.60-3.90 (2H, br), 5.00-8.00 (3H, br), 8.48 (1H, br-s), 9.27 (1H, br-s).

実施例 2 2

N-(1-ヘキシリル-5-メタンスルホニルアミノ-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3360, 1665.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (3H, br-t), 1.16-1.69 (8H, m), 1.33 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.73-3.55 (6H, m), 2.97 (3H, s), 6.09 (1H, br-s), 6.83 (1H, br-s).

実施例 2 3

5 N-[4, 6-ジメチル-7-(2-プロパンスルホニルアミノ)インドリン-5-イル]-2, 2-ジメチルウンデカンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm⁻¹ : 1647, 1142.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.80-0.95 (3H, m), 1.00-1.80 (28H, m), 2.03 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.00-3.80 (5H, m), 3.50-7.50 (2H, br),

10 8.95 (1H, br-s), 9.29 (1H, br-s).

実施例 2 4

N-[4, 6-ジメチル-7-(2-プロパンスルホニルアミノ)インドリン-5-イル]-2, 2-ジメチルオクタノンアミド

IR ν (Nujol) cm⁻¹ : 1643, 1620.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.80-0.95 (3H, m), 1.00-1.80 (16H, m), 1.40 (6H, d, J=7.0Hz), 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.60-3.80 (6H, m), 6.70-7.10 (1H, br), 6.98 (1H, br-s).

実施例 2 5

N-[4, 6-ジメチル-7-(p-トルエン)スルホニルアミノインドリン

20 -5-イル]-2, 2-ジメチルウンデカンアミド

IR ν (Nujol) cm⁻¹ : 1639, 1165.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.81-0.94 (3H, m), 1.20-1.80 (22H, m), 1.46 (3H, s), 1.94 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.60-4.20 (2H, br), 2.88 (2H, t, J=8.0Hz), 3.34 (2H, t, J=8.0Hz), 6.86 (1H, br-s),

25 7.21 (2H, d, J=8.0Hz), 7.64 (2H, d, J=8.0Hz).

実施例 2 6

N-(4, 6-ジメチル-7-スルファモイルアミノインドリン-5-イル)

- 2, 2-ジメチルウンデカンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1645, 1159. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 0.80-0.95 (3H, m), 1.10-1.80 (22H, m),

2.03 (3H, s), 2.15 (3H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 3.20-7.80 (4H, br),

5 3.60-3.80 (2H, m), 8.80-9.00 (2H, br-s).

実施例 2 7

N- (4, 6-ジメチル-7-ウレイドインドリン-5-イル) - 2, 2-ジメチルウンデカンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1670, 1638.10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) ; 0.80-0.95 (3H, m), 1.10-1.80 (22H, m),

1.72 (3H, s), 1.88 (3H, s), 2.80-3.80 (5H, m), 5.06 (2H, br-s),

6.70-6.90 (1H, br), 7.35 (1H, br-s).

実施例 2 8

N- [4, 6-ジメチル-7- (2-プロパンスルホニルアミノ) インドリン

15 - 5-イル] - シクロヘキサンカルボキサミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3330, 3204, 1649, 1512, 1377, 1145, 1136. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.20-2.50 (11H, m), 1.40 (6H, d,

J=6.8Hz), 1.96 (6H, s), 2.91 (2H, t, J=8.2Hz), 3.25 (1H, septet,

J=6.8Hz), 3.49 (2H, t, J=8.2Hz), 4.74 (1H, br), 6.64 (1H, br),

20 7.26 (1H, br).

実施例 2 9

N- [4, 6-ジメチル-7- (1-オクタンスルホニルアミノ) インドリン

- 5-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3327, 3165, 1632, 1607, 1510.25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) ; 0.87 (3H, br-t), 1.10-1.60 (12H, m),

1.36 (9H, s), 1.96 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m), 3.43

(2H, t, J=8.1Hz), 4.80 (1H, br), 6.83 (1H, br), 7.00 (1H, br).

実施例 3 0

N-[4, 6-ジメチル-7-(2-プロパンスルホニルアミノ)インドリン-5-イル]-ベンズアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1645, 1528, 1138.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.31 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.98 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.80-3.70 (5H, m), 4.80-5.20 (1H, br), 7.40-7.70 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m), 8.42 (1H, br-s), 9.53 (1H, br-s).

実施例 3 1

N-(5-メタンスルホニルアミノ-1, 4, 6-トリメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3193, 1662, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.20 (9H, s), 1.98 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.60-3.00 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.26 (2H, br-t), 8.53 (1H, s), 8.67 (1H, s).

15 実施例 3 2

N-(1-ブチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3184, 3099, 1690, 1510, 1329, 1180, 1155.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) ; 0.96 (3H, br-t), 1.10-2.30 (5H, m), 1.44 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.02 (3H, s), 3.50-4.20 (2H, m), 7.34 (1H, br-s), 9.59 (1H, br-s).

実施例 3 3

N-[5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-(2-メチルプロピル)インドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

25 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3236, 3032, 1692, 1506, 1321, 1175, 1155.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) ; 0.95-1.35 (6H, m), 1.43 (9H, s), 1.60-2.00 (1H, br), 2.10-2.55 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s),

2.85-3.40 (4H, m), 3.01 (3H, s), 3.60-4.30 (2H, m), 7.50 (1H, br-s), 9.66 (1H, br-s).

実施例 3 4

N- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3211, 3148, 1670, 1508, 1325, 1157.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.91 (3H, br-t), 1.20-2.40 (7H, m), 1.44 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.02 (3H, s), 3.60-4.20 (2H, m), 7.36 (1H, br-s), 9.58 (1H, br-s).

実施例 3 5

N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1- (3-メチルプロチル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3219, 3080, 1686, 1666, 1506, 1325, 1157.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.94 (6H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 1.20-2.40 (4H, m), 1.43 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.03 (3H, s), 3.60-4.20 (2H, m), 7.12 (1H, br-s), 9.52 (1H, br-s).

実施例 3 6

N- (1-ブチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3360, 3202, 1661, 1504, 1377, 1321, 1151.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.70-1.10 (6H, m), 1.10-1.90 (6H, m), 1.29 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.96 (3H, s), 3.18 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.44 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.16 (1H, br-s), 6.85 (1H, br-s).

実施例 3 7

N- (1-ブチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2-メチルプロパンアミド

2.85-3.40 (4H, m), 3.01 (3H, s), 3.60-4.30 (2H, m), 7.50 (1H, br-s), 9.66 (1H, br-s).

実施例 3 4

N- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3211, 3148, 1670, 1508, 1325, 1157.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.91 (3H, br-t), 1.20-2.40 (7H, m), 1.44 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.02 (3H, s), 3.60-4.20 (2H, m), 7.36 (1H, br-s), 9.58 (1H, br-s).

実施例 3 5

N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1- (3-メチルブチル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3219, 3080, 1686, 1666, 1506, 1325, 1157.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.94 (6H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 1.20-2.40 (4H, m), 1.43 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.03 (3H, s), 3.60-4.20 (2H, m), 7.12 (1H, br-s), 9.52 (1H, br-s).

実施例 3 6

N- (1-ブチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルブタンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3360, 3202, 1661, 1504, 1377, 1321, 1151.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.70-1.10 (6H, m), 1.10-1.90 (6H, m), 1.29 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.96 (3H, s), 3.18 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.44 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.16 (1H, br-s), 6.85 (1H, br-s).

実施例 3 7

N- (1-ブチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2-メチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3263, 1657, 1520, 1377, 1310, 1155, 1144.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.77-1.90 (7H, m), 1.10 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.90-2.35 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.40-3.60 (6H, m), 2.89 (3H, s), 8.51 (1H, br-s), 8.93 (1H, br-s).

5 実施例 3 8

N- (1-イソプロピル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルイソドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3176, 1656.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) : 1.03 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.21 (9H, s), 2.00 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.76 (2H, br-t), 2.89 (3H, s), 3.37 (2H, br-t), 4.00-4.20 (1H, m), 8.53 (1H, br-s), 8.70 (1H, br-s).

実施例 3 9

N- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) -5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルイソドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸

15 塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3348, 2467, 2361, 1668, 1319, 1184, 1150.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) : 1.21 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.50-1.70 (1H, br), 2.16 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.03 (5H, br-s), 3.10-3.40 (2H, m), 3.80-4.30 (2H, m), 7.27 (1H, br-s), 9.50-7.70 (1H, br).

20 実施例 4 0

N- (1-シクロブチルメチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルイソドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3205, 1662.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.21 (9H, s), 1.50-2.10 (7H, m), 1.99 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.75 (2H, br-t), 2.88 (3H, s), 3.10-3.60 (4H, m), 8.52 (1H, br-s), 8.63 (1H, br-s).

実施例 4 1

N- (1-シクロペンチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル
インドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3219, 1647.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.21 (9H, s), 1.30-1.80 (8H, m), 1.98
5 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.70 (2H, br-t), 2.77 (3H, s), 3.37 (2H,
br-t), 4.20-4.60 (1H, m), 8.51 (1H, br-s), 8.68 (1H, br-s).

実施例 4 2

N- (1-シクロプロピルメチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジ
メチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド

10 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3258, 1655.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 0.10-1.10 (5H, m), 1.21 (9H, s), 1.99
3 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.78 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 2.78 (3H, s), 3.48
(2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.07 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 8.52 (1H, br-s), 8.68
(1H, br-s).

15 実施例 4 3

N- (1-シクロペンチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノイ
ンドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3200, 2480, 1705, 1665, 1502, 1335, 1151.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.28 (9H, s), 1.37-1.85 (8H, m), 2.13
20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.00-4.00 (3H, br), 3.11 (2H, br-t), 3.78
(2H, br-t), 6.70-7.00 (1H, br), 8.50 (1H, br-s), 9.23 (1H, br-s).

実施例 4 4

N- [5- (N-アセチルスルファモイルアミノ)-4, 6-ジメチル-1-
プロピルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド

25 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3350, 3080, 1699, 1639, 1514, 1344, 1231,
1159.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 0.82 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.21 (9H, s),

1.92 (6H, s), 1.46 (2H, sextet, $J=8.1\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.08 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.28-3.39 (2H, m), 8.67 (1H, br-s), 9.26 (1H, br-s), 11.29 (1H, br-s).

実施例4 5

5 N-[5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-(3-メチル-2-ブテニル)インドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド
 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3130, 1641, 1600.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.19 (9H, s), 1.61 (3H, s), 1.65 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.74 (2H, br-t), 2.89 (3H, s),
 10 3.34 (2H, br-t), 3.78 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 5.00-5.30 (1H, m), 8.53 (1H, br-s), 8.69 (1H, br-s).

実施例4 6

N-[1-(2-エトキシエチル)-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩
 15 (1) N-(4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド800mgをN, N-ジメチルホルムアミド8.0mLに溶解し、窒素気流下、ジイソプロピルエチルアミン0.93mL、プロモエチルエチルエーテル0.62mLを加え、100°Cにて16時間攪拌した。反応液に酢酸エチル100mLを加え、5%クエン酸水、水、飽和食塩水各々20 50mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[1-(2-エトキシエチル)-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶820mgを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3279, 1651, 1593, 1512.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.16 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.31 (9H, s), 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.70-3.00 (2H, m), 3.40-3.70 (8H, m), 7.97 (1H, br-s).

(2) (1) で得られた化合物 800 mg をメタノール 16 mL に溶解し、5% パラジウム-炭素 200 mg を加え、35°C、3 kg f / cm² にて 11 時間接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下溶媒を留去した後、得られた結晶性残渣にジエチルエーテル 20 mL を加え、攪拌洗浄後、濾取し、

5 N-[5-アミノ-1-(2-エトキシエチル)-4,6-ジメチルインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶 570 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ : 3273, 1651, 1504, 1481.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.16 (3H, t, J=7.0Hz), 1.34 (9H, s), 1.90 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.70-3.00 (2H, m), 3.00-3.70 (10H, m),

10 7.45 (1H, br-s).

(3) tert-ブタノール 0.23 mL を塩化メチレン 4 mL に溶解し、-10°C にてクロロスルホニルイソシアネート 0.21 mL を滴下し、同温度にて 20 分間攪拌した。(2) で得られた化合物 400 mg、トリエチルアミン 0.33 mL を加え、同温度にて 15 分間攪拌した、反応液に酢酸エチル 50 mL を加え、5% クエン酸水、5% 重曹水、飽和食塩水各々 50 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[5-(N-tert-ブキシカルボニル)スルファモイルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-4,6-ジメチルインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド 440 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ : 3263, 3103, 1728, 1660, 1597.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.13 (3H, t, J=7.0Hz), 1.31 (9H, s), 1.49 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.70-3.00 (2H, m), 3.30-3.70 (8H, m), 6.47 (1H, br-s), 6.50-8.40 (1H, br), 7.80 (1H, br-s).

(4) (3) で得られた化合物 420 mg を用いて、実施例 6 と同様に処理することにより、表題化合物の結晶 235 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3543, 3226, 3115, 1676, 1657, 1630, 1504.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.12 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.26 (9H, s),
2.11 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.05-3.15 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m),
3.44 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.50-5.00 (1H, br), 3.66 (2H, br-t), 3.78
5 (2H, br-t), 6.50-7.50 (2H, br), 8.46 (1H, br-s), 9.15 (1H, br-s).

実施例 4 7

N-[1-(2-メトキシエチル)-4,6-ジメチル-5-スルファモイル
アミノインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩
IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3363, 3136, 1680, 1628, 1504, 1339, 1178,
10 1161, 1126.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.25 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.24 (3H,
s), 2.96-3.11 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.20-4.40 (8H, m), 6.50-7.10
(1H, br), 8.30-8.50 (1H, br), 8.90-9.10 (1H, m).

実施例 4 8

15 N-[1-(2-エトキシエチル)-5-メタンスルホニルアミノ-4,6-
ジメチルインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド
IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3350, 3200, 1663, 1506, 1317, 1190, 1151,
1123, 1109.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.16 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.32 (9H, s),
20 2.10 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 2.98 (3H, s),
3.49 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.50 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 3.47-3.60 (4H, m),
5.70-5.90 (1H, m), 7.87 (1H, br-s).

実施例 4 9

N-[1-(2-メトキシエチル)-5-メタンスルホニルアミノ-4,6-
25 ジメチルインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド
IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3360, 3200, 1662, 1600, 1505, 1318, 1190,
1151, 1114.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.31 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=8.8Hz), 2.98 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.43-3.62 (6H, m), 5.78-6.00 (1H, m), 7.73 (1H, br-s).

実施例 50

5 N-(2-メトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

(1) 2-ヒドロキシメチル-4, 6-ジメチルインドール 14. 5 g を酢酸 145 mL に溶解し、10℃にてシアノ水素化ホウ素ナトリウム 11. 6 g を 10 分割添加し、同温度にて 1 時間攪拌した。水酸化ナトリウム 101 g の水 400 mL 溶液を滴下し、酢酸エチル 1 L で抽出した。水、飽和食塩水各々 500 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、2-ヒドロキシメチル-4, 6-ジメチルインドリンの油状物 13. 8 g を得た。得られた油状物をクロロホルム 138 mL に溶解し、氷冷下、無水酢酸 2 2 mL、トリエチルアミン 32. 6 mL を加え、室温にて 2 日間攪拌した。反応液を 5% クエン酸水、水、飽和食塩水各々 200 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、2-アセトキシメチル-1-アセチル-4, 6-ジメチルインドリンの油状物 18. 3 g を得た。得られた油状物をメタノール 200 mL に溶解し、氷冷下、1 M 水酸化リチウム水溶液 93 mL を加え、同温度にて 30 分間攪拌した。2 M 塩酸にて pH 4 に調整し、減圧下メタノールを留去した。得られた残渣にジエチルエーテル 100 mL を加え、氷冷下 30 分攪拌した後、析出晶を濾取し、1-アセチル-2-ヒドロキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン 12. 18 g を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ : 3327, 1626, 1589.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.50-2.20 (1H, br), 2.19 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.30-2.80 (1H, m), 3.00-3.40 (1H, m), 3.65 (2H, d, J=6.4Hz), 4.50-5.20 (1H, br), 6.20-8.00 (1H, br), 6.70

(1H, s).

(2) (1) で得られた化合物 8. 34 g を N, N-ジメチルホルムアミド 8 3 mL に溶解し、窒素気流下、氷冷下で水素化ナトリウム (60% オイルサスペンション) 1. 39 g を分割添加した。室温にて 10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル 11. 8 mL を加え、80°C にて 2 時間攪拌した。酢酸エチル 500 mL を加え、5% クエン酸水、水、飽和食塩水 各々 500 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-アセチル-2-メトキシメチル-4, 6-ジメチルインドリンの結晶 3. 95 g を得た。

10 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1660, 1597.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.20 (3H, s), 2.31 (6H, s), 2.70-2.90 (1H, m), 3.00-3.20 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.40-3.65 (1H, m), 4.54, 4.98 (1H, br-s, br-s), 6.69 (1H, s), 6.60-6.90, 7.70-7.90 (1H, br, br).

15 (3) (2) で得られた化合物 4. 17 g をクロロホルム 60 mL に溶解し、氷冷下臭素 1. 0 mL を滴下し、同温度にて 20 分間攪拌した。反応溶液を 5% 亜硫酸水素ナトリウム水、5% 重曹水、飽和食塩水 各々 500 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、1-アセチル-5-ブロモ-2-メトキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン 5. 2 20 1 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1662, 1585.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.31 (6H, s), 2.40 (3H, s), 2.70-3.00 (1H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.35-3.50 (1H, m), 4.50-4.60, 4.80-5.10 (1H, br, br), 6.70-7.00,

25 7.80-8.00 (1H, br, br).

(4) (3) で得られた化合物 5. 21 g を酢酸 52 mL に溶解し、15°C にて濃硫酸 1. 78 mL、発煙硝酸 1. 12 mL を加え、同温度にて 20 分間攪

拌した。反応溶液を冰水 300 mL 中に注加後、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をクロロホルム 100 mL に溶解した後、5% 重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、1-アセチル-5-プロモ-2-メトキシメチル-4, 6-ジメチル-7-ニトロインドリンの結晶 5.9 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1672, 1537.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.29 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.82 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 3.30 (1H, dd, $J=16.1, 8.6\text{Hz}$), 3.35-3.45 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J=9.8, 6.8\text{Hz}$), 4.55-4.65 (1H, m).

(5) (4) で得られた化合物 5.9 g をメタノール 185 mL に溶解し、5% パラジウム-炭素 1.78 g を加え、35°C, 3 kgf/cm² にて 16 時間接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下溶媒を留去した後、得られた結晶性残渣に酢酸エチル 50 mL を加え、搅拌洗浄後、濾取し、1-アセチル-2-メトキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン臭化水素酸塩の結晶 4.95 g を得た。得られた結晶を塩化メチレン 50 mL に溶解し、ピバロイルクロリド 1.94 mL を加え、トリエチルアミン 4.4 mL を冰冷下にて滴下し、同温度にて 1 時間搅拌した。反応液を 5% クエン酸水、水、飽和食塩水各々 50 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下塩化メチレンを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(1-アセチル-2-メトキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 4.87 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3253, 1739, 1676, 1647, 1589.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.26 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.54 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.18 (1H, dd, $J=15.6, 8.0\text{Hz}$), 3.29 (3H, s), 3.30-3.37 (2H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 6.88 (1H, s), 8.93 (1H, s).

(6) (5) で得られた化合物 1. 5 g を酢酸 7. 5 mL に溶解し、15°C にて濃硫酸 0. 48 mL、発煙硝酸 0. 28 mL を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。反応溶液を氷水 150 mL 中に注加後、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をクロロホルム 50 mL に溶解した後、5% 重曹水、飽和食塩水各々 50 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、N-(1-アセチル-2-メトキシメチル-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 1. 44 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3253, 1684, 1649, 1585, 1520.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.26 (9H, s), 2.13 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.62 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 3.26 (1H, dd, $J=16.1, 8.3\text{Hz}$), 3.30 (3H, s), 3.30-3.40 (2H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 8.92 (1H, s).

(7) (6) で得られた化合物 1. 44 g をエタノール 14. 4 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 4. 77 mL を加え、60°C にて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣を酢酸エチル 50 mL に溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水各々 50 mL にて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下酢酸エチルを留去した。得られた結晶性残渣にジイソプロピルエーテル 20 mL を加え、攪拌洗浄後、濾取し、N-(2-メトキシメチル-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 1. 26 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3369, 3282, 1639, 1600, 1518.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.35 (9H, s), 2.13 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.74 (1H, dd, $J=16.1, 6.4\text{Hz}$), 3.12 (1H, dd, $J=16.1, 9.5\text{Hz}$), 3.35-3.45 (2H, m), 3.40 (3H, s), 4.10-4.20 (1H, m), 4.74 (1H, br-s), 6.99 (1H, s).

(8) (7) で得られた化合物 1. 25 g を N, N-ジメチルホルムアミド 6.

25 mLに溶解し、窒素気流下、ジイソプロピルエチルアミン0.95mL、ヨウ化プロピル0.73mLを加え、90°Cにて14時間攪拌した。反応液に酢酸エチル50mLを加え、5%クエン酸水、水、飽和食塩水各々50mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラム5クロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メトキシメチル-4, 6-ジメチル-5-ニトロ-1-プロピルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶840mgを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3279, 1647, 1591, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 0.85 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.40-1.60 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.66 (1H, dd, $J=16.6, 5.6\text{Hz}$), 3.00-3.10 (1H, m), 3.12 (1H, dd, $J=16.6, 10.0\text{Hz}$), 3.35-3.45 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J=9.3, 5.1\text{Hz}$), 3.85-3.90 (1H, m), 6.76 (1H, s).

(9) (8) で得られた化合物830mgをメタノール16.6mLに溶解し、15 5%パラジウム-炭素170mgを加え、30°C、3kgf/cm²にて11時間接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下溶媒を留去した後、得られた結晶性残渣にジイソプロピルエーテル20mLを加え、攪拌洗浄後、濾取し、N-(5-アミノ-2-メトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶5920.0mgを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3265, 1652, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 0.83 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.40-1.55 (2H, m), 1.91 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.62 (1H, dd, $J=16.1, 3.9\text{Hz}$), 2.75-2.85 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.32 (2H, br-s), 3.36 (3H, s), 3.38-3.44 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 6.94 (1H, s).

(10) tert-ブタノール0.295mLを塩化メチレン7.2mLに溶解

し、-10°Cにてクロロスルホニルイソシアネート0.27mLを滴下し、同温度にて20分間攪拌した。(9)で得られた化合物540mgの塩化メチレン7.2mL溶液、トリエチルアミン0.43mLを加え、同温度にて15分間攪拌した。反応液に酢酸エチル50mLを加え、5%クエン酸水、5%重曹水、飽和食塩水各々50mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)スルファモイルアミノ-2-メトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド560mgを得た。

10 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3285, 1728, 1654, 1597.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.83 (3H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 1.33 (9H, s), 1.40-1.60 (2H, m), 1.50 (9H, s), 2.08 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.61 (1H, dd, $J=16.3, 6.1\text{Hz}$), 2.95-3.05 (1H, m), 3.13 (1H, dd, $J=16.3, 10.2\text{Hz}$), 3.25-3.30 (1H, m), 3.30-3.35 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J=9.5, 5.4\text{Hz}$), 3.75-3.85 (1H, m), 6.45 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.52 (1H, br-s).

(11) (10)で得られた化合物550mgをギ酸2.2mLに溶解し、氷冷下8.7M塩化水素2-プロパノール溶液0.38mLを加え、同温度にて20分間攪拌した。ジエチルエーテル50mLを加え、析出晶を濾取し、表題化合物の結晶330mgを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3321, 3204, 1649, 1527.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.80 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26 (9H, s), 1.40-1.70 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.60-2.80 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 3.50-4.50 (4H, m), 8.20-8.50 (1H, br), 9.00-9.40 (1H, br).

実施例50に準じて、実施例51の化合物を合成した。

実施例51

N-(2-エトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3322, 3197, 2789, 2716, 1652, 1532, 1323, 5 1218, 1197, 1155, 1123.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 0.82 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.14 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.26 (9H, s), 1.45-1.65 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.63-2.78 (1H, m), 2.99 (0.5H, dd, $J=10.3, 5.9\text{Hz}$), 3.02 (0.5H, dd, $J=10.3, 6.4\text{Hz}$), 3.20-3.35 (2H, m), 3.50 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 10 3.50 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.50-4.60 (3H, br), 6.60-7.00 (1H, br), 8.20-8.45 (1H, br), 9.05-9.40 (1H, m).

実施例 5 2

N-(1-ブチリル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド

15 (1) N-(4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 1.0 g をクロロホルム 10 mL に溶解し、冰冷下、トリエチルアミン 0.69 mL、ブチリルクロリド 0.52 mL を加え、同温度にて 15 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル 100 mL を加え、5% クエン酸水、水、飽和食塩水 各々 100 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(1-ブチリル-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 0.94 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3194, 1670, 1645, 1583, 1529.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.03 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.27 (9H, s), 1.50-2.00 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.90-3.20 (2H, m), 4.16 (2H, br-t), 9.05 (1H, b-s).

(2) (1) で得られた化合物 0.9 g をメタノール 20 mL に溶解し、5% パラジウム-炭素 200 mg を加え、35°C、3 kgf/cm² にて 11 時間 接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下溶媒を留去した後、得られた結晶性残渣にジエチルエーテル 20 mL を加え、攪拌洗浄後、濾取し、

5 N-(5-アミノ-1-ブチリル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 0.79 g を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ ; 3356, 3192, 1676, 1626, 1593.
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.02 (3H, t, J=7.3Hz), 1.28 (9H, s),
1.50-2.00 (2H, m), 1.97 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.48 (2H, t, J=6.8
10 Hz), 2.80-3.20 (2H, m), 3.57 (2H, br-s), 3.80-4.20 (2H, m), 9.37
(1H, br-s).

(3) (2) で得られた化合物 400 mg を用いて、実施例 50 (10) と同様に処理することにより、N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)スルファモイルアミノ-1-ブチリル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 548 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ ; 3283, 3141, 1741, 1720, 1676, 1625, 1583.
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.02 (3H, t, J=7.6Hz), 1.26 (9H, s),
1.51 (9H, s), 1.50-1.90 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.45-
2.55 (2H, m), 2.70-2.90, 3.10-3.40 (2H, br, br), 3.95-4.10, 4.15-
20 4.30 (2H, br, br), 6.60 (1H, br-s), 7.50-7.80 (1H, s), 9.19 (1H,
s).

(4) (3) で得られた化合物 1.36 g を用いて、実施例 6 と同様に処理することにより、表題化合物の結晶 618 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ ; 3315, 3217, 1666, 1627, 1583.
25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) ; 0.96 (3H, t, J=7.3Hz), 1.17 (9H, s),
1.55-1.70 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m),
2.75-3.20 (2H, br), 3.80-4.10, 4.20-4.40 (2H, br, br), 6.72 (2H,

s), 8.36 (1H, br-s), 9.07 (1H, s).

実施例 5 3

N- (2, 4, 6-トリメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノイ
ンドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

5 (1) 2, 4, 6-トリメチルインドール 480 mg を用いて、実施例 1
(1) と同様に処理することにより、1-アセチル-2, 4, 6-トリメチル
インドリンの結晶 520 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1653, 1593.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.28 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.19 (3H, s),
10 2.30 (6H, s), 2.40-3.40 (2H, m), 4.52 (1H, br), 6.83 (1H, s),
7.81 (1H, s).

(2) (1) で得られた化合物 8.3 g を用いて、実施例 50 (3) と同様に
処理することにより、1-アセチル-5-プロモ-2, 4, 6-トリメチルイ
ンドリン 10.85 g を得た。

15 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3651, 1655.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.29 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.30 (6H, s),
2.41 (3H, s), 2.47-3.48 (2H, m), 4.54 (1H, br), 7.95 (1H, s).

(3) (2) で得られた化合物 540 mg を用いて、実施例 50 (4) と同様
に処理することにより、1-アセチル-5-プロモ-2, 4, 6-トリメチル
-7-ニトロインドリンの結晶 440 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1676, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.37 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.23 (3H, s),
2.36 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.48-3.54 (2H, m), 4.48-4.64 (1H, m).

(4) (3) で得られた化合物 1.0 g を用いて、実施例 50 (5) と同様に
25 処理することにより、N- (1-アセチル-2, 4, 6-トリメチルインドリ
ン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド 951 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3242, 1645.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.27 (3H, d, J=6.6Hz), 1.27 (9H, s), 2.18 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.35-3.45 (2H, m), 4.44-4.59 (1H, m), 6.88 (1H, s), 8.98 (1H, br).

(5) (4) で得られた化合物 6.94 g を用いて、実施例 50 (6) と同様に処理することにより、N-(1-アセチル-2,4,6-トリメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶 6.68 g を得た。

(6) (5) で得られた化合物 3.0 g を用いて、実施例 50 (7) と同様に処理することにより、N-(2,4,6-トリメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド 2.56 g を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ ; 3269, 1643, 1519.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.29 (3H, d, J=6.6Hz), 1.27 (9H, s), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.40-3.40 (2H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 4.58 (1H, s), 7.03 (1H, s), 8.97 (1H, s).

(7) (6) で得られた化合物 700 mg を用いて、実施例 50 (8) と同様に処理することにより、N-(2,4,6-トリメチル-5-ニトロ-1-プロピルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶 710 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ ; 3274, 1651, 1593, 1512.

(8) (7) で得られた化合物 686 mg をメタノール 15 mL に溶解し、5% パラジウム-炭素 170 mg を加え、30°C、3 kg f/cm² にて 11 時間接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下溶媒を留去した後、

得られた結晶性残渣にジイソプロピルエーテル 20 mL を加え、攪拌洗浄後、濾取し、N-(5-アミノ-2, 4, 6-トリメチル-1-プロピルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 513 mg を得た。
 tert-ブタノール 0.18 mL を塩化メチレン 1.8 mL に溶解し、-1
 5 0°C にてクロロスルホニルイソシアネート 0.16 mL を滴下し、同温度にて
 20 分間攪拌した。先の結晶 500 mg、トリエチルアミン 0.26 mL を加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 50 mL を加え、5% ク
 エン酸水、5% 重曹水、飽和食塩水各々 50 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリ
 ウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラム
 10 クロマトグラフィーにて精製し、N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニ
 ル)スルファモイルアミノ-2, 4, 6-トリメチル-1-プロピルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド 680 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3283, 3233, 1726, 1651, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 0.79 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.19 (3H, d,
 15 $J=6.4\text{Hz}$), 1.22 (9H, s), 1.30-1.50 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.95 (3H,
 s), 2.05 (3H, s), 2.25-2.35 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.00-3.15
 (1H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.60-3.75 (1H, br), 8.65 (1H, s),
 9.11 (1H, s), 10.77 (1H, br-s).

(9) (8) で得られた化合物 660 mg を用いて、実施例 6 と同様に処理す
 20 ることにより、表題化合物の結晶 384 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3204, 1666, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 0.83 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.29 (9H, s),
 1.39 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.50-1.90 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.26 (3H,
 s), 2.65-2.80 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m),
 25 3.35-4.00 (2H, m), 4.15-4.40 (1H, br), 6.50-7.50 (2H, br), 8.49
 (1H, br-s), 9.30-9.70 (1H, br).

実施例 53 に準じて、実施例 54 および実施例 55 の化合物を合成した。

実施例 5 4

N-[1-(2-エトキシエチル)-2,4,6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

5 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3366, 3279, 1655, 1626, 1522, 1329, 1194, 1157.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.12 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.26 (9H, s), 1.34 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.50-2.69 (1H, m), 3.16-3.28 (1H, m), 3.28-3.72 (7H, m), 3.72-4.60 (2H, br), 10 6.40-7.20 (1H, br), 8.25-8.50 (1H, br), 9.10-9.35 (1H, m).

実施例 5 5

N-[1-(2-メトキシエチル)-2,4,6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

15 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3339, 3258, 3180, 3040, 1653, 1624, 1528, 1339, 1165.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.25 (9H, s), 1.34 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.50-2.69 (1H, m), 3.15-3.70 (6H, m), 3.26 (3H, s), 3.40-4.70 (2H, br), 6.20-7.20 (1H, br), 8.25-8.50 20 (1H, br), 9.10-9.35 (1H, m).

実施例 5 6

N-[3-(2-メトキシエチル)-4,6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

25 (1) 4,6-ジメチルトリプトフォール 16.53 g を酢酸 83 mL に溶解し、10°C にてシアノ水素化ホウ素ナトリウム 10.7 g を分割添加し、同温度にて 1 時間攪拌した。水酸化ナトリウム 60 g の水 200 mL 溶液を滴下し、

酢酸エチル 1 L で抽出した。水、飽和食塩水各々 500 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、3-(2-ヒドロキシエチル)-4,6-ジメチルインドリンの結晶 16.34 g を得た。得られた結晶 16.34 g をテトラヒドロフラン 160 mL に溶解し、二炭酸ジ-5-tert-ブチル 22.39 g を加え、室温にて 2 時間攪拌した。減圧下テトラヒドロフランを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-tert-ブトキシカルボニル-3-(2-ヒドロキシエチル)-4,6-ジメチルインドリン 22.14 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3439, 1739, 1705, 1596.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.56 (9H, s), 1.37 (1H, br-s), 1.65-1.77 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.30-3.40 (1H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.10-7.70 (1H, br).

(2) (1) で得られた化合物 22.1 g、ヨウ化メチル 9.47 mL を N, 15 N-ジメチルホルムアミド 110 mL に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (60% オイルサスペンション) 3.92 g を分割添加した。同温度にて 30 分間攪拌し、酢酸エチル 500 mL を加え、5% クエン酸水、水、飽和食塩水各々 500 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、酢酸エチルを留去し、1-tert-ブトキシカルボニル-3-(2-メトキシエチル)-4,6-ジメチルインドリン 22.8 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1741, 1705.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.57 (9H, s), 1.60-1.70 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.25-3.35 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 6.60 (1H, s), 25 7.10-7.70 (1H, br).

(3) (2) で得られた化合物 22.7 g をギ酸 72 mL に溶解し、氷冷下 8. 7 M 塩化水素 2-プロパノール溶液 29 mL を加え、同温度にて 15 分間攪拌

した。n-ヘキサン-ジイソプロピルエーテル(5-1)混液500mLを加え、油状物を分離した。得られた油状物を水500mLに溶解し、重曹で中和した。酢酸エチル500mLで抽出し、水、飽和食塩水各々500mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、3-(2-メトキシエチル)-4,6-ジメチルインドリンの油状物14.0gを得た。得られた油状物をクロロホルム155mLに溶解し、氷冷下、無水酢酸10.7mL、トリエチルアミン15.8mLを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を5%クエン酸水、5%重曹水、飽和食塩水各々200mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-アセチル-3-(2-メトキシエチル)-4,6-ジメチルインドリンの油状物19.7gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1662, 1593.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.60-1.75 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.20-3.35 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.89 (1H, s).

(4) (3)で得られた化合物19.6gを用いて、実施例50(3)と同様に処理することにより、1-アセチル-5-プロモ-3-(2-メトキシエチル)-4,6-ジメチルインドリン26.7gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1645, 1581.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.60-1.75 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.35-3.50 (3H, m), 3.90-4.10 (2H, m), 8.00 (1H, s).

(5) (4)で得られた化合物26.6gを用いて、実施例50(4)と同様に処理することにより、1-アセチル-5-プロモ-3-(2-メトキシエチル)-4,6-ジメチル-7-ニトロインドリンの結晶19.4gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1737, 1681, 1533.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.65-1.75 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.25-3.45 (3H, m), 3.30 (3H, s), 4.10-4.20 (2H, m).

(6) (5) で得られた化合物 1.0 g を用いて、実施例 50 (5) と同様に処理することにより、N-[1-アセチル-3-(2-メトキシエチル)-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド 9.09 g を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ ; 3234, 1668, 1641, 1585.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.27 (9H, s), 1.65-1.80 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.15-3.25 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.30-3.35 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 6.88 (1H, s), 9.07 (1H, br-s).

(7) (6) で得られた化合物 9.0 g を用いて、実施例 50 (6) と同様に処理することにより、N-[1-アセチル-3-(2-メトキシエチル)-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 10.96 g を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ ; 3219, 1683, 1649, 1583, 1529.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.27 (9H, s), 1.70-1.80 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.20-3.35 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.40-3.45 (1H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 9.09 (1H, br-s).

(8) (7) で得られた化合物 9.3 g を用いて、実施例 50 (7) と同様に処理することにより、N-[3-(2-メトキシエチル)-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 6.08 g を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ ; 3420, 3282, 1647, 1610, 1595.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.35 (9H, s), 1.70-1.90 (2H, m), 2.14

(3H, s), 2.22 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.35-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 4.49 (1H, br-s), 7.03 (1H, br-s).

(9) (8) で得られた化合物 1. 5 g を用いて、実施例 50 (8) と同様に処理することにより、N-[3-(2-メトキシエチル)-4, 6-ジメチル-5-ニトロ-1-プロピルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 1. 44 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3271, 1651, 1591, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.91 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.45-1.60 (2H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.25-3.50 (5H, m), 3.33 (3H, s), 3.52 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 6.76 (1H, br-s).

(10) (9) で得られた化合物 1. 4 g を用いて、実施例 50 (9) と同様に処理することにより、N-[5-アミノ-3-(2-メトキシエチル)-4, 6-ジメチル-1-プロピルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド 1. 3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.35 (9H, s), 1.45-1.60 (2H, m), 1.50-2.00 (2H, m), 1.60-1.70 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 1.93 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.35-3.50 (3H, m), 6.93 (1H, br-s).

(11) (10) で得られた化合物 1. 25 g を用いて、実施例 50 (10) と同様に処理することにより、N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)スルファモイルアミノ-3-(2-メトキシエチル)-4, 6-ジメチル-1-プロピルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド 1. 77 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3294, 1728, 1655, 1595.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.33 (9H, s),

1.40-1.80 (4H, m), 1.50 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.24 (3H, s),
 2.95-3.05 (1H, m), 3.20-3.50 (6H, m), 3.33 (3H, s), 6.47 (1H, s),
 6.87 (1H, s).

(12) (11) で得られた化合物 1.7 g を用いて、実施例 6 と同様に処理
 5 することにより、表題化合物の結晶 1.08 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3280, 3093, 1678.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.27 (9H, s),
 1.60-1.80 (3H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.31 (3H, s),
 3.00-3.10 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.30-3.80 (5H,
 10 m), 6.50-7.50 (2H, m), 8.45 (1H, br-s), 9.16 (1H, br-s).

実施例 57

N-(4,6-ジメチル-2-メチルチオメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

15 (1) 4,6-ジメチル-2-ヒドロキシメチルインドール 14.5 g を酢酸 145 mL に溶解し、10°C にてシアノ水素化ホウ素ナトリウム 11.6 g を分割添加し、同温度にて 1 時間攪拌した。水酸化ナトリウム 101 g の水 400 mL 溶液を滴下し、酢酸エチル 1 L で抽出した。水、飽和食塩水各々 500 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、2-ヒドロキシメチル-4,6-ジメチルインドリンの油状物 13.8 g を得た。得られた油状物をクロロホルム 138 mL に溶解し、氷冷下、無水酢酸 22 mL、トリエチルアミン 32.6 mL を加え、室温にて 2 日間攪拌した。反応液を 5% クエン酸水、水、飽和食塩水各々 200 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、2-アセトキシメチル-1-アセチル-4,6-ジメチルインドリンの油状物 18.3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) : 2.00 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.70 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.15 (1H, dd, $J=16.0$,

8.6Hz), 3.80-4.30 (2H, m), 4.40-5.20 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.40-8.00 (1H, br).

(2) (1) で得られた化合物 7. 43 g を用いて、実施例 50 (3) と同様に処理することにより、2-アセトキシメチル-1-アセチル-5-ブロモ-5, 6-ジメチルインドリン 9. 46 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1747, 1660, 1651.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.95 (0.9H, br-s), 2.06 (2.1H, br-s), 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.70-2.90 (1H, m), 3.10-3.30 (1H, m), 3.90 (0.6H, br-s), 4.19 (1.4H, br-s), 4.62 (0.7H, br-s), 4.90-5.20 (0.3H, br), 6.80-7.00 (0.3H, br), 7.91 (0.7H, br-s).

(3) (2) で得られた化合物 9. 34 g を用いて、実施例 50 (4) と同様に処理することにより、2-アセトキシメチル-1-アセチル-5-ブロモ-4, 6-ジメチル-7-ニトロインドリンの結晶 10. 04 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1744, 1672, 1537.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.09 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.81 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 3.31 (1H, dd, $J=16.1, 8.6\text{Hz}$), 4.00 (1H, dd, $J=11.5, 7.1\text{Hz}$), 4.26 (1H, dd, $J=11.5, 6.8\text{Hz}$), 4.70-4.80 (1H, m).

(4) (3) で得られた化合物 10. 0 g を用いて、実施例 50 (5) と同様に処理することにより、N-(2-アセトキシメチル-1-アセチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 7. 7 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3265, 1740, 1674, 1639, 1587.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.26 (9H, s), 2.01 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.65 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.25 (1H, dd, $J=15.9, 8.3\text{Hz}$), 4.00-4.15 (2H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 6.90

(1H, s), 8.84 (1H, br-s).

(5) (4) で得られた化合物 7. 7 g を用いて、実施例 50 (6) と同様に処理することにより、N-(2-アセトキシメチル-1-アセチル-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 7. 92 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3284, 1735, 1685, 1639, 1585.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.26 (9H, s), 1.99 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.65 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.34 (1H, dd, $J=15.9, 8.0\text{Hz}$), 4.12 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.65-4.75 (1H, m), 8.82 (1H, b-s).

(6) (5) で得られた化合物 7. 87 g をメタノール 79 mL に溶解し、氷冷下、1 M 水酸化リチウム水溶液 29. 1 mL を加え、同温度にて 30 分間攪拌した。反応液にクロロホルム 300 mL を加え、10% クエン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水各々 300 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、N-(2-ヒドロキシメチル-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 5. 7 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3273, 1651, 1597, 1515.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.36 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.40-2.50 (1H, m), 2.80 (1H, dd, $J=16.1, 5.6\text{Hz}$), 3.12 (1H, dd, $J=16.1, 9.5\text{Hz}$), 3.50-3.60 (1H, m), 3.68 (1H, dt, $J=11.2, 4.2\text{Hz}$), 4.05-4.15 (1H, m), 4.70 (1H, br-s), 7.12 (1H, br-s).

(7) (6) で得られた化合物 5. 34 g を N, N-ジメチルホルムアミド 26 mL に溶解し、窒素気流下、ジイソプロピルエチルアミン 8. 48 mL、ヨウ化プロピル 6. 48 mL を加え、110°C にて 13 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 200 mL を加え、5% クエン酸水、水、飽和食塩水各々 200 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-ヒドロキシメチル-4, 6-ジメチル-5-ニトロ-1-プロピルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド3. 72 gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3307, 1739, 1651, 1591, 1506.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 0.85 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.35 (9H, s), 1.40-1.55 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.76 (1H, dd, $J=16.1$, 4.4Hz), 2.85-3.00 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 6.94 (1H, b-s).

(8) (7) で得られた化合物3. 7 gをクロロホルム37 mLに溶解し、氷10冷下、メタンスルホニルクロリド1. 57 mL、トリエチルアミン2. 84 mLを加え、同温度にて30分間攪拌した。反応液を10%クエン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水各々50 mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メタンスルホニルオキシメチル-4, 6-ジメチル-5-ニトロ-1-プロピルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの油状物1. 82 gを得た。得られた油状物をN, N-ジメチルホルムアミド36 mLに溶解し、チオ酢酸カリウム942 mgを加え、70°Cにて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル200 mLを加え、水、飽和食塩水各々200 mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、N-(2-アセチルチオメチル-4, 6-ジメチル-5-ニトロ-1-プロピルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド1. 39 gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3319, 1695, 1651, 1593, 1512.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.40-1.60 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.55 (1H, dd, $J=16.4$, 4.9Hz), 2.85 (1H, dd, $J=13.7$, 7.8Hz), 3.00-3.10 (1H, m), 3.20 (1H, dd, $J=16.4$, 10.0Hz), 3.24 (1H, dd, $J=13.7$,

4.1 Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 6.76 (1H, br-s).

(9) (8) で得られた化合物 690 mg をメタノール 20.7 mL に溶解し、氷冷下、1M 水酸化ナトリウム水溶液 1.96 mL を加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 100 mL を加え、水、飽和食塩水各々 100 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、N-(2-メルカプトメチル-4, 6-ジメチル-5-ニトロ-1-プロピルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 570 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3288, 1651, 1593, 1516.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 0.86 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.40-1.65 (2H, m), 1.50-1.80 (1H, br), 2.04 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.60-2.75 (2H, m), 2.79 (1H, dd, $J=16.6, 5.2\text{Hz}$), 2.90-3.00 (1H, m), 3.21 (1H, dd, $J=16.6, 10.0\text{Hz}$), 3.30-3.40 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 6.77 (1H, br-s).

(10) (9) で得られた化合物 550 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 5.5 mL に溶解し、窒素気流下、ジイソプロピルエチルアミン 0.32 mL、ヨウ化メチル 0.12 mL を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル 50 mL を加え、水、飽和食塩水各々 50 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、N-(4, 6-ジメチル-2-メチルチオメチル-5-ニトロ-1-プロピルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 530 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3304, 1651, 1593, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.40-1.60 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.57 (1H, dd, $J=12.7, 8.6\text{Hz}$), 2.70-2.80 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.23 (1H, dd, $J=16.4, 9.7\text{Hz}$), 3.35-3.45 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 6.77 (1H, br-s).

(11) (10) で得られた化合物 520 mg を用いて、実施例 53 (8) と

同様に処理することにより、N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)スルファモイルアミノ-4, 6-ジメチル-2-メチルチオメチル-1-プロピルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド430mgを得た。

5 IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3242, 1728, 1651, 1597, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.85 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.33 (9H, s), 1.50 (9H, s), 1.70-1.90 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.55 (1H, dd, $J=12.7, 8.8\text{Hz}$), 2.69 (1H, dd, $J=16.4, 4.9\text{Hz}$), 2.75 (1H, dd, $J=12.7, 4.2\text{Hz}$), 2.90-3.00 (1H, m), 3.20-10 3.35 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.85-8.15 (1H, br).

(12) (11) で得られた化合物410mgを用いて、実施例6と同様に処理することにより、表題化合物の結晶327mgを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3155, 1657, 1504, 1344, 1194, 1161.

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.81 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26 (9H, s), 1.42-1.70 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.57 (1H, dd, $J=13.7, 8.8\text{Hz}$), 2.73-2.87 (1H, m), 2.89-3.06 (2H, m), 3.20-4.40 (2H, br), 3.22-3.37 (2H, m), 4.00-4.15 (1H, m), 5.80-7.40 (1H, m), 8.20-8.40 (1H, br), 9.00-9.20 (1H, br).

20 実施例58

N-[1-(6-ヒドロキシヘキシル)-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

(1) N-(4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド3.15gをN, N-ジメチルホルムアミド30mLに溶解し、窒素気流下、ジイソプロピルエチルアミン2.2mL、6-ブロモ-1-ヘキサノール1.7mLを加え、100°Cにて14時間攪拌した。反応液に酢酸エチル200mLを加え、5%クエン酸水、水、飽和食塩水各々1

0.0 mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[1-(6-ヒドロキシヘキシル)-4,6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶1.6gを得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.25-1.45 (4H, m), 1.33 (9H, s), 1.45-
1.60 (4H, m), 2.02 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.90 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$),
3.24 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.60-3.70 (2H, m),
6.83 (1H, s).

(2) (1)で得られた化合物1.57gをN, N-ジメチルホルムアミド8
10 mLに溶解し、イミダゾール600mg、tert-ブチルジメチルシリルクロ
リド664mgを加え、室温にて0.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル2
0.0 mLを加え、水、飽和食塩水各々100mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリ
ウムで乾燥し、減圧下酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィーにて精製し、N-[1-(6-tert-ブチルジメチル
15 シリルオキシヘキシル)-4,6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル]-2,2-ジメチル
プロパンアミド1.89gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3290, 1647, 1593, 1508.

19 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.05 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.10-1.70
(8H, m), 1.29 (9H, s), 1.98 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.70-3.00 (2H,
20 m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.30-3.70 (4H, m), 6.70 (1H, s).

(3) (2)で得られた化合物1.85gをメタノール40mLに溶解し、
5%パラジウム-炭素370mgを加え、35°C、3kgf/cm²にて11
時間接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下溶媒を留去した後、
得られた結晶性残渣にジエチルエーテル20mLを加え、攪拌洗浄後、濾取し、
25 N-(5-アミノ-1-(6-tert-ブチルジメチルシリルオキシヘキシル)-4,6-ジメチル
インドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶1.60gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3284, 1657, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.05 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.10-1.70 (8H, m), 1.35 (9H, s), 1.93 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.70-3.10 (4H, m), 3.00-3.80 (2H, br), 3.20-3.50 (2H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 5 6.92 (1H, s).

(4) (3) で得られた化合物 400 mg を用いて、実施例 5 と同様に処理することにより、N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)スルファモイルアミノ-1-(6-tert-ブチルジメチルシリルオキシヘキシル)-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド 44 10 0 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3371, 3184, 1755, 1657, 1512.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.04 (6H, s), 0.81 (9H, s), 1.20-1.45 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.40-1.70 (4H, m), 1.52 (9H, s), 2.06 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.16 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 15 3.40-3.50 (2H, m), 3.58 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.46 (1H, s), 6.92 (1H, s). 7.70-7.80 (1H, br).

(5) (4) で得られた化合物 1. 35 g を用いて、実施例 6 と同様に処理することにより、表題化合物の結晶 650 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3379, 3244, 3117, 1703, 1682, 1508.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.20-1.40 (4H, m), 1.28 (9H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, br), 2.13 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.05-3.25 (4H, m), 3.30-4.30 (1H, br), 3.70-3.85 (2H, m), 4.06 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.70-7.00 (2H, br), 8.19 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.24 (1H, s).

25 実施例 5 7 に準じて、実施例 5 9 の化合物を合成した。

実施例 5 9

N-(2-エチルチオメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルフ

アモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3146, 3063, 1651, 1504, 1339, 1192, 1159.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 0.81 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.25 (9H, s), 1.40-1.70 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.50-2.70 (1H, m), 2.61 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.70-2.90 (1H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.40-4.40 (1H, br), 4.00-4.20 (1H, m), 6.50-7.50 (2H, br), 8.30 (1H, br-s), 9.08 (1H, br-s).

10 実施例 60

N-[1-(2-エチルチオエチル)-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

(1) 実施例 1 (6) で得られた化合物 8. 0 g、2-ブロモエタノール 5.

8 mL を用いて、実施例 50 (8) と同様に処理することにより、N-[1-(2-ヒドロキシエチル)-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 6. 21 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3346, 3233, 1641, 1587, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.21 (9H, s), 1.87 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.30-3.40 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, br), 4.65 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 4.79 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 8.85 (1H, s).

(2) (1) で得られた化合物 6. 21 g を用いて、実施例 57 (8) と同様に処理することにより、N-[1-(2-アセチルチオエチル)-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 6. 53 g を得た。

25 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3267, 1703, 1645, 1589, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.32 (9H, s), 2.05 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 2.97 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$),

3.35-3.45 (2H, m), 3.63 (2H, t, J=9.0Hz), 7.07 (1H, s).

(3) (2) で得られた化合物6. 5 g を用いて、実施例5 7 (9) と同様に処理することにより、N-[1-(2-メルカプトエチル)-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶5. 54 gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3279, 1645, 1593, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.36 (9H, s), 1.43 (1H, t, J=7.0Hz), 2.02 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.67 (2H, q, J=7.0Hz), 2.94 (2H, t, J=9.0Hz), 3.50 (2H, t, J=7.3Hz), 3.57 (2H, t, J=9.0Hz), 6.97 (1H, s).

(4) (3) で得られた化合物1. 5 g、ヨウ化エチル0. 65 mLを用いて、実施例5 7 (10) と同様に処理することにより、N-[1-(2-エチルチオエチル)-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶1. 4 gを得た。

15 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3277, 1645, 1591, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.25 (3H, t, J=7.4Hz), 1.36 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.55 (2H, q, J=7.4Hz), 2.68 (2H, t, J=7.3Hz), 2.93 (2H, t, J=9.0Hz), 3.51 (2H, t, J=7.3Hz), 3.60 (2H, t, J=9.0 Hz), 7.00 (1H, s).

20 (5) (4) で得られた化合物7 8 0 mgを用いて、実施例5 3 (8) と同様に処理することにより、N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)スルファモイルアミノ-1-(2-エチルチオエチル)-4, 6-ジメチル-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶9 4 0 mgを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3346, 1732, 1653, 1518.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.24 (3H, t, J=7.3Hz), 1.35 (9H, s), 1.50 (9H, s), 2.06 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.54 (2H, q, J=7.3Hz), 2.65 (2H, t, J=7.6Hz), 2.87 (2H, t, J=8.8Hz), 3.43 (2H, t,

$J=7.6\text{Hz}$), 3.52 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 6.56 (1H, s), 7.08 (1H, br-s), 7.90-8.05 (1H, br).

(6) (5) で得られた化合物 920 mg を用いて、実施例 6 と同様に処理することにより、表題化合物の結晶 680 mg を得た。

5 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3558, 3483, 3246, 3163, 1665, 1630, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.16 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.27 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.53 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.70-2.80 (2H, m), 3.06 (2H, br-t), 3.30-3.40 (2H, m), 3.40-4.20 (2H, br), 3.70 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.30-7.20 (1H, br), 8.39 (1H, s), 9.05 (1H, s).

10 実施例 6 1

N-[4, 6-ジメチル-1-(2-メチルチオエチル)-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

(1) 実施例 6 0 (3) で得られた化合物 1.5 g、ヨウ化メチル 0.53 mL を用いて、実施例 5 7 (10) と同様に処理することにより、N-[4, 6-ジメチル-1-(2-メチルチオエチル)-5-ニトロインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 1.42 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3280, 1732, 1647, 1593, 1516.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.36 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.93 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$),

20 3.52 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.61 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 6.98 (1H, s).

(2) (1) で得られた化合物 1.0 g を用いて、実施例 5 3 (8) と同様に処理することにより、N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)スルファモイルアミノ-4, 6-ジメチル-1-(2-メチルチオエチル)インドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 1.25 g を得た。

25 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3254, 1728, 1651, 1599, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.35 (9H, s), 1.50 (9H, s), 2.05 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.86 (2H,

t, J=8.6Hz), 3.44 (2H, t, J=7.6Hz), 3.51 (2H, t, J=8.6Hz), 6.60 (1H, s), 7.12 (1H, br-s), 7.90-8.15 (1H, br).

(3) (2) で得られた化合物1. 22 gを用いて、実施例6と同様に処理することにより、表題化合物の結晶915mgを得た。

5 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3257, 3143, 1674, 1487.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.26 (9H, s), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 3.02 (2H, br-t), 3.30-3.40 (2H, m), 3.40-4.20 (2H, br), 3.68 (2H, t, J=8.0Hz), 6.50-7.00 (1H, br), 8.35 (1H, s), 9.00 (1H, s).

10 実施例5 3に準じて、実施例6 2および実施例6 3の化合物を合成した。

実施例6 2

N-(2-ブチル-1, 4, 6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3361, 3275, 3138, 1672.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.89 (3H, br-t), 1.26 (9H, s), 1.30-1.40 (4H, m), 1.50-1.65 (1H, br), 1.85-2.00 (1H, br), 2.10 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.70-2.90 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.40-4.00 (3H, m), 3.27 (1H, dd, J=15.6, 7.1Hz), 6.40-7.20 (1H, br), 8.44 (1H, br-s), 9.24 (1H, br-s).

20 実施例6 3

N-(2-ブチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3337, 3271, 1638.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.91 (3H, br-t), 1.35 (9H, s), 1.50-1.70 (6H, m), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.59 (1H, dd, J=15.4, 8.3Hz), 3.12 (1H, dd, J=15.6, 8.6Hz), 3.15-3.35 (2H, br), 3.75-3.85 (1H, m), 3.90-4.30 (1H, br), 7.07 (1H, br-s).

次に、本発明化合物の優れた性質を明らかにするために、以下のようにして肝A C A T阻害作用、T H P - 1細胞由来マクロファージ泡沫化抑制作用、マウス肝脂質分泌阻害作用、*in vitro* LDL過酸化阻害作用および経口投与時の血漿中濃度を測定した。

5 実験例 1：肝A C A T阻害作用

体重2～2.5kgの雄性日本白色ウサギに、高コレステロール飼料（コレステロール1%を添加した飼料、日本クレア）を1日100gずつ与え、4週間飼育した後、麻酔下に放血屠殺し肝臓を摘出した。肝臓をホモジネートした後、4°C、10,000r p mで15分間遠心分離した。得られた上清をさらに4°C、41,000r p mで60分間遠心分離し、ミクロゾーム分画を得た。

0.15Mリン酸緩衝液に、酵素標本としてのミクロゾーム懸濁液、ジメチルスルホキシド（D M S O）またはD M S Oに溶解した被験化合物溶液3μL、反応基質となる[1-¹⁴C]-オレオイルC o Aを加え、全量を300μLとした。37°Cで20分間インキュベーションした後、クロロホルム-メタノール混液を加え、反応を停止させた。これに水を加えて混合し、クロロホルム層を分取し、溶媒を蒸発乾固させた後、n-ヘキサンに再溶解し、シリカゲルプレートを用いて薄層クロマトグラフィーを行った。シリカゲルプレート上のオレイン酸コレステリルのスポットをかき取り、液体シンチレーションカウンターで定量した。被験化合物の肝A C A T阻害活性をオレイン酸コレステリル生成阻害率（%）[対照と比較してどれだけオレイン酸コレステリル生成が阻害されたか]で表した。結果を表1に示す。

表 1

被検化合物	肝ACAT阻害率(%) (濃度: 10^{-6} M)	被検化合物	肝ACAT阻害率(%) (濃度: 10^{-6} M)
実施例 1	97. 4	実施例 22	97. 9
実施例 2	94. 8	実施例 23	96. 2
実施例 3	89. 3	実施例 24	95. 7
実施例 4	75. 8	実施例 25	94. 3
実施例 6	97. 4	実施例 26	95. 4
実施例 7	95. 7	実施例 27	78. 6
実施例 8	96. 3	実施例 29	79. 5
実施例 10	87. 3	実施例 39	97. 0
実施例 11	97. 4	実施例 40	97. 8
実施例 12	96. 4	実施例 41	97. 3
実施例 13	96. 9	実施例 43	90. 9
実施例 14	90. 6	実施例 45	97. 3
実施例 15	96. 1	実施例 46	89. 2
実施例 16	71. 9	実施例 50	86. 2
実施例 17	86. 4	実施例 57	94. 2
実施例 18	96. 7	実施例 59	98. 1
実施例 19	93. 4	実施例 60	97. 2
実施例 20	95. 7	実施例 61	95. 4
実施例 21	92. 7		

実験例 2 : THP-1 細胞由来マクロファージ泡沫化抑制作用 (コレステロールエステル蓄積阻害作用)

5 THP-1 (大日本製薬) 細胞を 10 % ウシ胎児血清 (FBS) 含有 RPMI-1640 培地で継代培養し、購入後 6 ~ 13 代の細胞を使用した。FBS 含有 RPMI-1640 培地に懸濁し 4×10^5 cells/mL 濃度液を作製した。細胞懸濁液を 12 穴マイクロプレートに 1 mL ずつ播種し、マクロファージへの分化誘導剤として phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) 200 nM を処置した。次いで別途遺伝的高脂血症ウサギ (KHC ウサギ、日本医科学動物資材研究所) 血漿由来 LDL から調製した Acetyl LDL 400 μ g/mL を添加した。さらに DMSO に溶解し、FBS 含有 RPMI-1640 培地で希釈した被験化合物および対照溶媒を適用した。3 日間炭酸ガスインキュベータ内で培養した後、細胞をリン酸緩衝生理食塩液 (pH 7.0) で洗浄し、

10 15 n-ヘキサン/イソプロパノール (3 : 2) で脂質を抽出した。また、1 M-

N a O H で細胞を溶解し、タンパク質量を測定した。脂質抽出サンプル中の遊離コレステロールおよびコレステロールエステルを K u n i t o m o らの方法 (1983) に従って測定した。対照細胞中と被験化合物処理細胞中のコレステロールエステルを比較し、被験化合物によるコレステロールエステル蓄積阻

5 害率を算出した。結果を表 2 に示す。

表 2

被検化合物	泡沫化阻害率 (%) (濃度: 10^{-6} M)	被検化合物	泡沫化阻害率 (%) (濃度: 10^{-6} M)
実施例 2	92. 1	実施例 24	90. 5
実施例 6	91. 2	実施例 25	89. 4
実施例 7	90. 9	実施例 26	75. 3
実施例 8	89. 2	実施例 39	78. 7
実施例 9	70. 9	実施例 40	80. 7
実施例 11	95. 2	実施例 41	76. 5
実施例 12	77. 3	実施例 43	58. 7
実施例 13	95. 5	実施例 45	86. 2
実施例 14	59. 0	実施例 46	59. 1
実施例 15	84. 3	実施例 50	73. 6
実施例 18	93. 0	実施例 51	86. 0
実施例 19	73. 3	実施例 53	70. 0
実施例 20	74. 7	実施例 54	64. 5
実施例 21	77. 1	実施例 57	79. 9
実施例 22	87. 7	実施例 59	92. 1
実施例 23	90. 5		

実験例 3 : マウス肝脂質分泌阻害作用 (T r i t o n WR-1339 法)

約 5 週齢の雄性 S 1 c : I C R マウス (日本 S L C) を昼間 (9:00 ~ 1
10 8:00) のみ給餌し、1 週間予備飼育した。この間水道水は夜間も自由に摂取させた。体重の平均および標準偏差がほぼ等しくなるように 1 群 6 匹として対照群と被験化合物群とに割り付けた。眼窩静脈叢からガラスキャピラリーを用いて麻酔下に約 $80 \mu L$ 採血し、採血 30 分後に予め 5% アラビアゴム溶液に懸濁した被験化合物を $10 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で経口投与した。投与 30 分後 15 に予め生理食塩液で調製した T r i t o n WR-1339 $60 \text{ mg} / \text{mL}$ 溶液を $5 \text{ mL} / \text{kg}$ の用量で尾静脈内に投与した。T r i t o n WR-13

3 9 投与 3 時間後に再び眼窩静脈叢から採血した。採取血液から血漿を分離し、血漿中 T C を市販測定キット（和光純薬）を用いて測定し、 Triton W R - 1 3 3 9 投与後 3 時間の血中濃度変化を算出し、肝臓からのコレステロール分泌速度とした。対照群と被験化合物群の分泌速度を比較し、被験化合物による分泌阻害率を算出した。結果を表 3 に示す。

表 3

被験化合物	コレステロール分泌阻害率 (%)
	1 0 m g / k g / d a y
実施例 2	3 9. 0
実施例 1 1	4 0. 7
実施例 1 2	4 9. 8
実施例 1 3	5 3. 9
実施例 1 4	4 1. 7
実施例 1 5	4 2. 0
実施例 1 6	4 0. 9
実施例 1 7	4 4. 4
実施例 1 8	4 1. 4
実施例 2 2	3 9. 9
実施例 3 9	5 7. 7
実施例 4 1	5 8. 5
実施例 4 5	5 4. 8

実験例 4 : i n v i t r o LDL 過酸化阻害作用

体重約 3 k g の K H C ウサギ耳介動脈から採血し、常法に従い LDL を分離した。 LDL 懸濁液 (0. 5 m g protein / m L) 0. 5 m L に D M S O または D M S O に溶解した被験化合物溶液 5 μ L (終濃度 $1 0^{-5}$ M) を添加し、直ちに硫酸銅水溶液 5 μ L (終濃度 5 μ M) を加え、 3 7 °C で 1 時間インキュベーションした。インキュベーション終了後、 E D T A · 2 N a 溶液 5 μ L (終濃度 1 mM) を加え、直ちに試料中の過酸化脂質濃度を八木法により測定した。すなわち、試料中の過酸化脂質をチオバルビツール酸法で発色させマロンジアルデヒドとして測定し、被験化合物の活性をマロンジアルデヒド生成阻害率 (%) [対照と比較してどれだけマロンジアルデヒド生成が阻害されたか] で表した。結果を表 4 に示す。

表4

被験化合物	L D L過酸化阻害率 (%) (濃度: $10^{-5} M$)
実施例 2	81.9
実施例 11	77.2
実施例 12	68.5
実施例 13	77.1
実施例 14	68.8
実施例 15	69.5
実施例 16	59.5
実施例 22	79.0
Probucol	33.8

実験例5: 経口投与実験

体重200~250gのSD系雄性ラットに5%アラビアゴム溶液に懸濁させた被験化合物10mg/kgを強制経口投与した。投与0.5、1、3、5および8時間後に無麻酔下に採血し、常法によりヘパリン加血漿を分離した。これらの血漿中の被験化合物濃度を高速液体クロマトグラフ装置を用いて測定し、最高血中濃度を求めた。結果を表5に示す。

表5

被験化合物	最高血中濃度 ($\mu g/mL$)
実施例 11	1.98
実施例 12	3.05
実施例 13	1.36
実施例 14	2.30
実施例 15	1.68
実施例 16	2.90
実施例 22	1.12
実施例 41	2.03
実施例 53	1.31

産業上の利用可能性

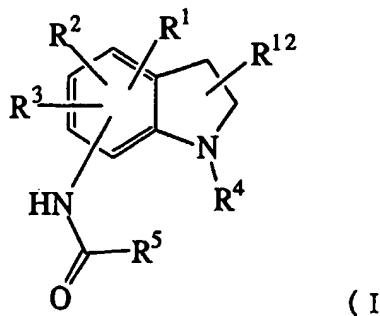
本発明化合物(I)およびその医薬上許容される塩は、哺乳動物(ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、ハムスター等)に対して、優れたA C A T阻害作用および脂質過酸化阻害作用を示し、A C A T阻害剤お

より脂質過酸化阻害剤として有用である。即ち、動脈硬化症、高脂血症、糖尿病における動脈硬化性病変、脳および心臓等の虚血性疾患等の予防および治療に有用である。

5 本発明は、日本に出願された特願2002-208878を基礎としており、
その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



{式中、R¹およびR³は同一または異なって、それぞれ水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、R²は-NO₂、-NH SO₂R⁶ [R⁶はアルキル基、アリール基または-NHR⁷ (R⁷は水素原子、-COR¹³ (R¹³は水素原子または低級アルキルを示す) または低級アルコキシカルボニル基を示す]、-NHCONH₂ または-NHSO₂R⁶ [R⁶はアルキル基、アリール基または-NHR⁷ (R⁷は水素原子、-COR¹³ (R¹³は水素原子または低級アルキルを示す) または低級アルコキシカルボニル基を示す] で置換された低級アルキル基を示し、R⁴は水素原子、ヒドロキシ基で置換されていてもよいアルキル基、-COR¹³ (R¹³は水素原子または低級アルキルを示す) 、低級アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、シクロアルキル基またはシクロアルキルアルキル基を示し、R⁵はアルキル基、シクロアルキル基またはアリール基を示し、R¹²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基を示す}で表される新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

2. 一般式 (I) 中、R¹およびR³が同一または異なって、それぞれ水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、R²が-NO₂、-NH SO₂R⁶ [R⁶はアルキル基、アリール基または-NHR⁷ (R⁷は水素原子、-COR¹³ (R¹³は水素原子または低級アルキルを示す) または低級アルコキ

シカルボニル基を示す)を示す]、-NHCONH₂または-NHSO₂R⁶[R⁶はアルキル基、アリール基または-NHR⁷(R⁷は水素原子、-COR¹³(R¹³は水素原子または低級アルキルを示す)または低級アルコキシカルボニル基を示す)を示す]で置換された低級アルキル基であり、R⁴が水素原子、5 アルキル基、シクロアルキル基またはシクロアルキルアルキル基であり、そしてR⁵はアルキル基、シクロアルキル基またはアリール基であり、そしてR¹²が水素原子である、請求項1記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

3. 一般式(I)中、R²が-NHSO₂R⁶[R⁶はアルキル基または-NHR⁷(R⁷は水素原子を示す)を示す]であり、R⁴がヒドロキシ基で置換されてもよいアルキル基、-COR¹³(R¹³は水素原子または低級アルキルを示す)、低級アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基であり、R⁵がアルキル基であり、R¹²が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級15 アルキル基である、請求項1記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

4. 一般式(I)中、R²が-NHSO₂R⁶[R⁶はアルキル基または-NHR⁷(R⁷は水素原子を示す)を示す]または-NHCONH₂である、請求項2記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

20 5. 一般式(I)中、R²または-NHCOR⁵がインドリンの5位に結合し、他方がインドリンの7位に結合する、請求項2記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

6. 一般式(I)中、R²がインドリンの5位に結合し、-NHCOR⁵がインドリンの7位に結合する、請求項3記載の新規インドリン化合物またはその25 医薬上許容される塩。

7. 一般式(I)中、R²がインドリンの5位に結合し、-NHCOR⁵がインドリンの7位に結合する、請求項4記載の新規インドリン化合物またはその

医薬上許容される塩。

8. 一般式 (I) 中、R⁴ が低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基であり、R^{1,2} が水素原子または低級アルキル基である、請求項 6 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

5 9. 一般式 (I) 中、R¹ および R³ が低級アルキル基である、請求項 8 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

10. 一般式 (I) 中、R^{1,2} がインドリンの 2 位に結合する、請求項 6 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

10. 一般式 (I) 中、R⁴ がアルキル基であり、R^{1,2} が低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基である、請求項 10 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

12. 一般式 (I) 中、R¹ および R³ が低級アルキル基である、請求項 11 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

15. 一般式 (I) 中、R¹ および R³ が低級アルキル基であり、R⁶ がアルキル基である、請求項 7 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

14. 一般式 (I) 中、R² が -NHSO₂R⁶ (R⁶ はアルキル基を示す) である、請求項 13 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

15. 一般式 (I) 中、R² が -NHSO₂R⁶ [R⁶ は -NHR⁷ (R⁷ は水素原子を示す) を示す] である、請求項 13 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

16. 一般式 (I) 中、R² が -NHCONH₂ である、請求項 13 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

17. 一般式 (I) の化合物が次の (1) ~ (5) のいずれかである、請求項 2 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-プロピルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(2) N-[5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-(2-メチルプロピル)インドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(3) N-(1-ブチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

5 (4) N-[5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-(3-メチルブチル)インドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(5) N-(5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド。

18. 一般式(I)の化合物が次の(1)または(2)である、請求項2記

10 載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N-(5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(2) N-(1-ヘキシル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド。

15 19. 一般式(I)の化合物が次の(1)または(2)である、請求項2記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N-(1-エチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(2) N-(5-メタンスルホニルアミノ-1, 4, 6-トリメチルインドリ

20 ン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド。

20. 一般式(I)の化合物が次の(1)～(6)のいずれかである、請求項2記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N-(4, 6-ジメチル-1-オクチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

25 (2) N-(4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(3) N-(4, 6-ジメチル-1-ペンチル-5-スルファモイルアミノイ

ンドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(4) N-[4, 6-ジメチル-1-(2-メチルプロピル)-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(5) N-(1-ブチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(6) N-[4, 6-ジメチル-1-(3-メチルブチル)-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド。

21. 一般式(I)の化合物が次の(1)~(7)のいずれかである、請求項2記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

10 (1) N-(7-メタンスルホニルアミノ-1, 4, 6-トリメチルインドリン-5-イル) -2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

(2) N-(7-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル) -2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

(3) N-[7-(2-プロパンスルホニルアミノ)-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル] -2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

(4) N-[7-(2-プロパンスルホニルアミノ)-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル] -2, 2-ジメチルオクタンアミド、

(5) N-[4, 6-ジメチル-7-(p-トルエン)スルホニルアミノインドリン-5-イル] -2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

20 (6) N-(4, 6-ジメチル-7-スルファモイルアミノインドリン-5-イル) -2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

(7) N-(4, 6-ジメチル-7-ウレイドインドリン-5-イル) -2, 2-ジメチルウンデカンアミド。

22. 一般式(I)の化合物が次の(1)~(5)のいずれかである、請求

25 項2記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N-(4, 6-ジメチル-5-ニトロ-1-オクチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(2) N- (5-メタンスルホニルアミノメチル-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(3) N- (4, 6-ジメチル-1-オクチル-5-ウレイドインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

5 (4) N- [5- (N-アセチルスルファモイルアミノ) -4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド

(5) N- [5- (N-メトキシカルボニルスルファモイルアミノ) -4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド。

10 23. 一般式 (I) 中、R² が-NHSO₂R⁶ (R⁶ はアルキル基を示す) である、請求項 9 または 12 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

24. 一般式 (I) 中、R² が-NHSO₂R⁶ [R⁶ は-NHR⁷ (R⁷ は水素原子を示す) を示す] である、請求項 9 または 12 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

15 25. 一般式 (I) の化合物が次の (1) ~ (6) のいずれかである、請求項 2 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N- (1-イソプロピル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

20 (2) N- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) -5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(3) N- (1-シクロブチルメチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

25 (4) N- (1-シクロペンチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(5) N- (1-シクロペンチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルア

ミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(6) N- (1-シクロプロピルメチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド。

26. 一般式 (I) の化合物がN- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1- (3-メチル-2-ブテニル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミドである、請求項3記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

27. 一般式 (I) の化合物が次の (1) ~ (6) のいずれかである、請求項3記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

10 (1) N- [1- (2-エトキシエチル) -4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(2) N- [1- (2-エトキシエチル) -2, 4, 6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

15 (3) N- [1- (2-メトキシエチル) -4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(4) N- [1- (2-メトキシエチル) -2, 4, 6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

20 (5) N- [1- (2-エチルチオエチル) -4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩、

(6) N- [4, 6-ジメチル-1- (2-メチルチオエチル) -5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩。

28. 一般式 (I) の化合物が次の (1) ~ (4) のいずれかである、請求項3記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N- (2-メトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミ

ド、

(2) N- (2-エトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

5 (3) N- (2-メチルチオメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(4) N- (2-エチルチオメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンア

10 ミド。

29. 一般式 (I) の化合物が次の (1) または (2) である、請求項 3 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N- [1- (2-エトキシエチル) -5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

15 (2) N- [1- (2-メトキシエチル) -5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド。

30. 請求項 1 ~ 29 のいずれかに記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物。

31. 請求項 1 ~ 29 のいずれかに記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなるアシル-コエンザイム A : コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤。

32. 請求項 1 ~ 29 のいずれかに記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる脂質過酸化阻害剤。